

(Aus der Kinderklinik [Dir.: Prof. E. Freudenberg] und aus der Pathologisch-anatomischen Anstalt [Dir.: Prof. A. Werthemann] der Universität Basel.)

Extrasuprarenale Geschwülste des sympathischen Nervensystems im Kindesalter

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Emmerich Endrei

von Budapest (Ungarn)



Basel 1953

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Herrn Professor E. Freudenberg.

Tag der Promotion: 29. Dezember 1951.



Sonderdruck aus «Annales Paediatrici» Vol. 181, Nr. 4.

Einleitung

In den letzten Jahren wurde dem Problem der Geschwülste im Kindesalter von mehreren Autoren eine recht lebhafte Aufmerksamkeit geschenkt (57 a, 59, 60, 61, 61 a, 62, 62 a, b, d, e, 66 a, 72, 78, 87, 92, 110, 224, 230, 236, 244, 249, 271, 272). Der Grund dafür dürfte in mehreren Tatsachen zu finden sein. Vom pädiatrischen Standpunkt aus ist dies der Ursache zuzuschreiben, daß die neuere Entwicklung der Medizin (Chemotherapie, Antibiotica, Therapie der kongenitalen Herzkrankheiten, richtige Ernährung usw.) und die soziale Fürsorge die Letalität der Erkrankungen des Säuglings- und Kindesalters heutzutage gegenüber früheren Zeiten recht verändert hat. Durch Abnahme von fatalem Ausgang verschiedener Erkrankungen und Verbesserung der Diagnostik ist in den Mortalitätsstatistiken eine relative Vergrößerung der spezifischen Mortalität der Geschwulsterkrankungen zu vermerken. So berichten z. B. *Dargeon* (62) und auch *Gaisford*, daß in den Jahren 1942—44 in New York die Geschwulsterkrankungen bis zum 14. Lebensjahr mehr Todesopfer forderten als die meisten einzelnen Erkrankungen. *Vidbeak* berichtet über ähnliches Verhalten der Geschwulsterkrankungen in Dänemark in den Jahren 1937—44. *Williams* macht uns mit amerikanischen Statistiken bekannt, nach welchen während einer Periode von 25 Jahren die Todesfälle infolge infektiöser Erkrankungen eine ständige Abnahme zeigten, jedoch diejenigen infolge maligner Geschwülste eine ständige Zunahme.

Die Frage der kindlichen Geschwülste ist, wie das ganze Geschwulstproblem, eine vielseitige, zu welcher aber noch spezielle Momente hinzukommen.

Die Unterscheidung zwischen Mißbildungen und Geschwülsten des Kindesalters ist schwierig, da diese oft nur schwer auseinanderzuhalten sind. Besonders schwer ist dies bei den kongenitalen Tumoren, welche auch unter diesen Geschwülsten vorkommen, mit welchen wir uns hier besonders zu befassen haben. Interessante Fragen ergeben sich in Fällen, wo Mißbildungen und Geschwülste zusammen vorkommen (62 c). Nach *Willis* (263) sind die kindlichen Geschwülste gleichzeitig als Mißbildungen und als Geschwülste zu deuten. Die in oder nach den ersten Jahren sich

manifestierenden Geschwülste bereiten gewisse Schwierigkeiten vom Standpunkt der Beurteilung ihrer zeitlichen Entstehung. Nach *Farber* (78) ist es wohl möglich, daß die meisten kindlichen Geschwülste kongenital sind, wenn sie uns auch erst später mit ihren Symptomen imponieren. *Dorothy* meint auch die meisten kindlichen Geschwülste kongenital betrachten zu müssen. In Zusammenhang mit den hier zu besprechenden Geschwülsten wies besonders *Landau* auf deren kongenitale Anlage hin. Von der Größe der kindlichen Geschwülste ausgehend, ist kaum etwas über deren Wachstumsbeginn auszusagen, wenn auch versucht wurde, auf diesem Weg der Frage näherzukommen (121). *Warthin* weist auf Grund seiner Untersuchung an 2000 Geschwülsten im Kindes- und jugendlichen Alter darauf hin, daß unter den Tumoren bis zum 16. Lebensjahr deren Mehrzahl im ersten Jahr zu beobachten war, weshalb er die Wichtigkeit des kongenitalen Faktors unterstreicht. In *Hochs* Serie von 223 Geschwülsten kam deren Mehrzahl im dritten und vierten Lebensjahr vor.

Bedeutende Pathologen wie *Willis* sind der Meinung (263), daß evtl. zum Geschwulstproblem ein fördernder Beitrag geleistet werden könnte, wenn den kindlichen Geschwülsten eine größere Beachtung geschenkt würde. Er betrachtet auch die kindlichen Geschwülste in gewissem Sinne als eine Einheit.

Bei Betrachtung der Genese der kindlichen Geschwülste soll darauf hingewiesen werden, daß die meisten, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, darin einig zu sein scheinen, daß deren Entstehung von anderen ätiologischen Momenten verursacht wird als die der Geschwülste des Erwachsenenalters. *Wells* meint, daß einige der kongenitalen Geschwülste von hormonalen Einflüssen in utero abhängig sein dürften, aber zur Unterstützung dieser Meinung kann er, wie er es auch selbst betont, keinen Beweis bringen. *Walther* schreibt aber, daß er festgestellt hätte, daß zweifellos der auf den verschiedenen Altersstufen wechselnde Hormongehalt der Körpersäfte einen Einfluß auf die Geschwulstbildung ausübt. Den Beweis dafür, daß die Entwicklung der typisch bezeichneten malignen Geschwülste der Kinder von innersekretorischem Gleichgewicht weitgehend beeinflußt wird, erblickt er darin, daß von dem Zeitpunkt an, wo die Geschlechtshormone im Blut zu zirkulieren beginnen, keine derartigen Geschwülste mehr entstehen (249). *Farber* ist hingegen der Meinung, daß in den meisten Fällen der kindlichen Geschwülste auch hormonale Einflüsse ausge-

schlossen werden können (78). Es wurde auch auf die Wichtigkeit des Zusammenhanges zwischen kindlichen Geschwülsten und dem Stoffwechsel der Gewebe, aus denen sie sich entwickeln, hingewiesen (74).

Wir möchten hier auf das Gebiet der kindlichen Geschwülste im allgemeinen nicht weiter eingehen, sondern im folgenden uns nur mit einem Teil derselben, nämlich mit den Geschwülsten des sympathischen Nervensystems (GSNS) befassen.

Statistischen Darstellungen der kindlichen Geschwülste (62, 92, 226 a, 229, 261) entnehmen wir, daß die Organe, in denen sie ihren Ausgangspunkt am häufigsten finden, die Nieren, Knochen, das blutbildende Gewebe, die Retina und das Gehirn sind. Die GSNS sind in zusammenfassenden Arbeiten kaum als häufig vorkommende erwähnt (41). Da den größten Teil der kindlichen GSNS die in den Nebennieren lokalisierten unreifen GSNS (UGSNS) ausmachen und die Geschwülste der Nieren und Nebennieren in Statistiken öfters zusammen angegeben sind, wird im allgemeinen das häufige Vorkommen der GSNS übersehen. Allerdings wies schon *Wright* 1910 darauf hin, daß sie nicht selten sind, und seither wurde diese Meinung auch von vielen anderen bestätigt, ja sogar festgestellt, daß sie recht häufig sind (41, 76, 77, 123, 184, 253). So wurden im Kinderspital in Boston während einer Zeitdauer von zehn Jahren 40 Fälle von UGSNS beobachtet (77), während derselben Zeitdauer in der Zürcher Kinderklinik 35 (99). Kürzlich wurde vom Kinderspital in Washington berichtet, daß während acht Wochen vier Fälle von UGSNS zur Beobachtung kamen (123). Auf die Häufigkeit der ausgereiften GSNS (AGSNS) im Kindesalter wurde kaum geachtet. Verschiedene, auch neuere Lehrbücher der Pädiatrie geben gar keine oder nur sehr geringe Information über den GSNS (64, 81, 156, 177). In den älteren Büchern schenkt allein *Finkelstein* den UGSNS größere Aufmerksamkeit. Von den großen Handbüchern werden die GSNS in *Abt's* *Pediatrics* von *Schultz* ausgezeichnet besprochen, in anderen hingegen kaum erwähnt. Die neuen Lehrbücher behandeln die UGSNS ausführlich, aber wegen ihrer Wichtigkeit ist auf die AGSNS nur hingedeutet (72, 78, 95, 99). Die Lehrbücher der Pathologie hingegen schenken im allgemeinen den GSNS eine viel größere Aufmerksamkeit. Verschiedene einzelne Arbeiten beschäftigen sich mit den GSNS. Die meisten geben einen ausführlichen Bericht über hauptsächlich in den Nebennieren lokalisierte GSNS, beson-

ders über die UGSNS (1, 23, 69, 125, 193, 217, 231, 267). Andere besprechen und geben eine Übersicht der Fälle gewisser histologischer Gruppen (21, 40, 73, 114, 191, 218, 259). Bedeutende Arbeiten beschäftigen sich mit den GSNS vom nicht-pädiatrischen Standpunkt aus (150, 194). In zahlreichen Dissertationen wurden einzelne Fälle von GSNS veröffentlicht.

Da das sympathische Nervensystem (SNS) im Bereich fast des ganzen Körpers zu finden ist, ist es natürlich, daß von ihm ausgehende Geschwülste sich dementsprechend entwickeln können. Im Kindesalter wurden auch solche beschrieben, z. B. in der Haut (118), Brust (138), im Mesenterium (25, 176), Ovarium (213), Uterus (182) und in der Leber (124).

Die meisten GSNS sind aber, außer in den Nebennieren paravertebral, entlang dem Truncus sympathicus lokalisiert. Über solche wurde zusammenfassend außer in einer Arbeit vor 20 Jahren (218), welche besonders die pathologisch-histologische Besprechung zum Ziel hatte, nicht berichtet. Wir möchten an Hand von drei solchen Fällen, die während der letzten Zeit in der Basler Universitäts-Kinderklinik zur Beobachtung kamen und in der Pathologisch-anatomischen Anstalt histologisch untersucht und teilweise seziert wurden, die mit dieser Frage zusammenhängenden wichtigeren Momente besprechen, welche sowohl vom pädiatrischen wie auch vom pathologischen Standpunkt aus von gewissem Interesse sein dürften. Wir stellten aus der uns *im Original zugänglichen Literatur* 130 solche Fälle zusammen, um dies in einem möglich weiten Gebiet tun zu können. Da über Geschwülste des chromaffinen Systems im Kindesalter nur äußerst selten berichtet wurde und auch hier kein solcher Fall beobachtet werden konnte, werden wir auf diese im folgenden verzichten. Wir werden auch diejenige extrasuprarenale GSNS nicht in Betracht ziehen, welche uns nur aus Referaten oder allgemeinen Angaben bekannt sind, obwohl sie eine bedeutende Zahl ausmachen. Selbst aus dem Kinderspital in Boston liegen über nahezu 20 solche Geschwülste Angaben vor (270). Ferner werden zahlreiche abdominelle GSNS nicht betrachtet, deren Ausgangspunkt fraglich erscheint.

Einen Überblick über die Entwicklung unserer Kenntnisse der GSNS möchten wir auf die histologische Besprechung derselben versparen, da ein solcher in erster Linie von diesem Standpunkt aus Interesse aufweist.

Beschreibung von 3 Fällen von extrasuprarenalen GSNS¹.

FALL 1. 4jähr. Mädchen, wird am 26. 5. 1950 in die Universitäts-Kinderklinik aufgenommen.

Die Familienanamnese ergibt, daß Mutter, Vater und 4 Geschwister gesund sind.

Die Geburt des Kindes erfolgte rechtzeitig. Über die Entwicklung ist nichts Besonderes zu berichten. Das Kind machte gewisse im Kindesalter häufige infektiöse Erkrankungen durch.

Während der Nacht des 21. auf den 22. 4. 1950 trat plötzliche Atemnot beim Kind auf mit Keuchen, aber ohne Cyanose. Am anderen Tag beträgt die Temperatur 37,3° C und steigt in zwei Tagen bis zu 39° C auf. In der Zwischenzeit klagt das Mädchen über Hals- und Bauchschmerzen. Am 25. nahm die Atemnot ab, hingegen trat stärkerer Husten auf. Am selben Tag erbrach das Kind sehr viel und oft. Beim Atmen wurde Karcheln beobachtet. Die Spitaleinweisung erfolgt am 26. mit der Diagnose: Pneumonie.

Status praesens: Es handelt sich um ein zartes, ziemlich mageres Mädchen in ordentlichem Zustand. Die Atmung ist expiratorisch fein karchelnd. Es besteht gelegentlich ein rasselnder Husten, jedoch keine Cyanose. Die Kreislaufverhältnisse sind gut.

Das Skelett ist grazil, Muskulatur und Panniculus sind dürrig entwickelt. Die Haut ist rein, rosig, die Wangen lebhaft gerötet.

Der Pharynx ist gerötet. Die Tonsillen sind mäßig hypertrophisch, etwas zerklüftet, adhärent und gerötet. Die Zunge ist leicht belegt, die Zähne sind intakt. Ohren, Nase o. B. Beidseits bestehen haselnußgroße Kieferwinkelrüsen, sonst keine Drüsenschwellung.

Die Herztöne sind rein, es besteht eine Tachykardie.

Die ganze rechte Seite der Lunge ist vorne und hinten in geringem Grad gedämpft. Deutliche feinblasige, größtenteils nicht klingende feuchte Rasseleräusche sind über der ganzen rechten Lunge vorhanden, sowohl vorne wie auch hinten. Links besteht ein scharfes Atemgeräusch.

Das Abdomen ist flach, der Leberrand ist am Rippenbogen, die Milz ist nicht palpabel.

Es besteht ein normales Reflexbild, und es ist kein Zeichen von Meningismus vorhanden.

Das Thoraxröntgenbild zeigt saubere Lungenfelder, es sind keine Zeichen einer Pneumonie vorhanden. Hingegen wird ein gänseeigroßer Tumor im Mediastinum festgestellt, welcher oben und nach rechts sitzt und eine scharfe Begrenzung aufweist (Abb. 1). Es sind im Tumor einige Kalkherde zu sehen. Bei der Durchleuchtung stellt sich heraus, daß der Tumor im hinteren Mediastinum liegt.

Das Kind zeigte während einiger Tage einen guten Zustand. Es bestand eine rasche Entfieberung, der Husten hatte sich verloren. Der physikalische Lungenbefund ist ganz normal. Die Atmung ist ganz frei, der Tumor verur-

¹ Zwei weitere Fälle, die klinisch als Sympathogoniome imponierten, konnten wegen Unklarheiten bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung nicht verwertet werden.

sacht keine Kompressionserscheinungen. Das Blutbild weist keine Besonderheiten auf, außer einer geringgradigen Leukocytose.

Die wiederholte röntgenologische Untersuchung ergibt nochmals den berichteten Befund, aber es wird dabei eine Erweiterung eines Intercostalraumes festgestellt, welche offenbar von der Geschwulst verursacht ist.

Es wird eine operative Aufklärung und Entfernung der Geschwulst erwogen und diese auch beschlossen.

Die *Operation* fand am 9. 6. 1950 an der Chirurgischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik statt und wurde von P.D. (heute Prof.) Dr. *Nicole* und seinen Assistenten durchgeführt. Die Operation ergibt, daß die Geschwulst retropleural im Wirbelsäule-Rippen-Winkel vor der 4.—7. Rippe liegt und sich prall elastisch anfühlt. Trotz größeren Blutungen läßt sich die Geschwulst aus ihrem Bett schälen und in toto entfernen (Abb. 3). Das Kind hat den Eingriff gut überstanden und ist nach der Operation ansprechbar. Während der Operation bekam es eine Dauertropfinfusion und auch eine Transfusion. Die Lunge wurde alle 20—30 Min. zum Beheben der Atelektase aufgebläht.

Der postoperative Verlauf ist, nach anfänglicher septischer Temperatur während zwei Wochen und nachheriger lytischer Entfieberung, gut gewesen. Die Kreislaufverhältnisse sind auch immer gut gewesen.

Beim Austritt war das Kind in einem guten Allgemeinzustand, afebril. Die Atmung war nicht erschwert. Die Wunde ist per primam geheilt.

Die *histologische Untersuchung* (E. Nr. 4771/50) der von einer lividen blaurötlichen Kapsel umgebenen, leicht fluktuierenden Geschwulst, welche beim Schnitt sich jedoch nicht als cystisch erweist, ergibt: im Geschwulstgewebe finden sich zahlreiche große Ganglienzellen, welche erhebliche Polymorphien aufweisen und sehr häufig mehrkernig sind. Es lassen sich Elemente finden, in denen bis zu 5 Kerne gezählt werden können. Hin und wieder zeigen die Kerne deutliche Ausläufer, meistens an einem Pol. Zwischen diesen Ganglienzellen findet sich ein teilweise myxomatöses Bindegewebe, zum Teil aber auch ein Fasergewebe, dessen Elemente hin und wieder in Zügen angeordnet sind und an Nervenelemente erinnern. Ferner kommen dazwischen reichlich Gefäße vor und auch kleine Knochenbildungsherde. Manche dieser großen Ganglienzellen zeigen ein feinkörniges, oder auch ein wabiges Protoplasma. Da und dort kommen auch einzelne Fettkörnchenzellen vor. Dort, wo die äußere Kapsel zu erkennen ist, besteht sie aus kollagenem Bindegewebe, sie enthält auch stellenweise einen Nervenstamm. Durch die Kapsel hindurch läßt sich eine Wucherung des eigentlichen Tumorgewebes nicht erkennen (Abb. 5).

Diagnose: Ausgereifte Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Ganglioneurom) mit metaplastischer Knochenbildung und Anaplasien der Ganglienzellen.

FALL 2. 1jähr. Mädchen, wird am 22. 2. 1950 in die Klinik aufgenommen.

Die Familienanamnese ergibt, daß Mutter, Vater und zwei Geschwister gesund sind.

Das Kind ist das dritte Kind der Eltern. Die Geburt erfolgte rechtzeitig. Über die Entwicklung ist nichts Bedeutsames zu berichten bis zu der jetzigen Erkrankung.

Die behandelnde Ärztin gibt an, daß Mitte Oktober 1949 das Kind eine zunehmende Bronchitis gehabt hätte. Sie beobachtete auch Rasseln und Keuchen auf der Brust. Seit Mitte Dezember bestehen ein ständiger Stridor und Cyanose. Erstickungsanfälle seien häufig. Am 26. 12. trat ein Kollapszustand auf, weshalb eine Einweisung ins Städtische Kinderheim in Lörrach stattfand, wo ein hochgradiger Stridor und eine spastische Bronchitis festgestellt wurden. Die Erstickungsanfälle bestanden weiter, sowie auch große Unruhe. Unter Behandlung mit Dauerspray trat eine Besserung der bedrohlichen Symptome auf. Therapeutisch wurde auch Penicillin, Apomorphin und i.v. Calcium verwendet. Die bronchitischen Geräusche, der tönende Husten und Stridor blieben unverändert. Nach Applikation von Kal. jod. während 3 Tagen tritt ein Rezidiv auf mit hochgradiger Dyspnoe. Es besteht kein Fieber. Durch Sedativa wird eine vorübergehende Besserung beobachtet. Sämtliche Tuberkulinproben sind negativ. Später werden intercurrente Fieberzacken um 38° C beobachtet, weshalb eine Streptomycinbehandlung vorgenommen wird. In der letzten Zeit besteht ein gutes Allgemeinbefinden beim Kind, der Appetit ist gut und es kommen keine Dyspnoeanfälle vor. Eine stridoröse Atmung besteht jedoch je nach Erregung. Das Kind wird in die Poliklinik der Klinik gebracht, welche es zur Abklärung des Zustandes in die Klinik einweist.

Status praesens: Gesund aussehendes, kräftiges, etwas adipöses Kind in gutem Allgemeinzustand. Sensorium ist frei. Die Atmung ist erschwert mit deutlich im Zimmer vernehmbarem Stridor. Es besteht eine leichte periorale Cyanose der Lippen. Bei der Untersuchung zeigt das Kind große Unruhe und dabei Einziehungen der Flanken und des Jugulums. Es hustet oft und tönend.

Die Muskulatur ist normoton und die Haut rein.

Der Rachen ist gerötet, die Tonsillen sind vergrößert, etwas zerklüftet, ohne Belag. Die Zunge ist feucht und sauber. 7 Zähne sind vorhanden. Ohren, Nase o. B. Es bestehen keine Drüsenschwellungen oder Zeichen auf eine Struma.

Die Herztöne sind rein.

An der Lunge sind vereinzelt rechts seitlich einige trockene Rasselgeräusche zu hören. Es besteht keine Dämpfung.

Abdomen ist etwas aufgetrieben, Leberrand am Rippenbogen, die Milz ist nicht palpabel. Es besteht keine Druckempfindlichkeit.

Das Reflexbild ist normal.

Die Blutsenkung ist deutlich erhöht (29/61). Das Blutbild zeigt eine Leukocytose von 17 000 Leukocyten mit einer geringgradigen Linksverschiebung.

Die Durchleuchtung ergibt eine Verschattung im rechten Oberfeld, welche sich vom hinteren Mediastinum nicht abgrenzen läßt. Sie ist homogen, von der Größe eines Eies und bewegt sich beim Schreien. Retrokardial- und Retrosternalraum sind frei.

Die Mantoux-Reaktion ist (1/100) negativ.

Während einiger Tage verändert sich der Zustand des Kindes nicht wesentlich. Da an die Möglichkeit einer unreifen Geschwulst des sympathischen Nervensystems gedacht wird, wird eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt, welche jedoch keine pathologische Veränderung aufdeckt.

Die vorgenommene Tracheoskopie ergibt eine stärkere Schwellung der Taschenbänder, welche die Stimmbänder fast vollständig verdecken und eine

Vorwölbung der Schleimhaut der hinteren Trachealpartie beim Exspirium. Das Ostium des rechten Hauptbronchus ist durch eine von rechts her kommende Vorwölbung der Trachea verdeckt mit starker Sekretstauung, distal der Vorwölbung. Die Schleimhaut selber ist nicht verändert. Es wird auch bei der Gelegenheit der Tracheoskopie das Sekret abgesaugt, und das Kind atmet unmittelbar nach dem Eingriff besser als vorher.

Nach einem alternierenden Zustand wird die operative Aufklärung erwogen und auch beschlossen.

Die *Operation* fand am 16. 3. 1950 an der Chirurgischen Abteilung der Klinik statt und wurde von Dr. *Nicole* und seinen Assistenten durchgeführt. Die Operation ergibt, daß die Geschwulst im hinteren oberen Mediastinum, vor den 1. bis 3. Rippen sowie an der Wirbelsäule adhärent sitzt. Der Tumor hat eine Kapsel, die aber dessen höckerigen Bau gut sehen läßt. Sowohl gegen die rechte Bronchusgegend zu, wie auch oberhalb des Tumors sind wie eine Kette paravertebral und paraesophageal weitere kleinere Tumoren vorhanden, die eine auf Tumor verdächtige Beschaffenheit aufweisen und erbsgroß sind. Der Tumor wird von den Gebilden des hinteren Mediastinums abgeschoben und es werden 3 solche kleinere Tumoren auch mitentfernt. Die Geschwulst ist von ähnlicher Größe wie das Herz (Abb. 4). Es fließt aus dem untersten Operationsgebiet eine gelblich-grünliche Flüssigkeit, wie sie in Dermoiden oder Teratomen vorzukommen pflegt. Der Tumorgrund sowie einige kleinere Tumoren werden mit Diathermie exzidiert und verschorft.

Das Kind sieht unmittelbar nach der Operation sehr blaß aus und hat mit der Atmung Mühe. Nach Absaugen und Kopftieflagerung sowie feuchter Kammer ist die Atmung leichter und das Aussehen besser. Es wird ein i.v. Tropfeinlauf angelegt und auch Penicillin gegeben. Nachmittags steigt die Temperatur bis 39,5° C und abends wird sie noch höher. Das Kind ist leicht somnolent, hustet gelegentlich und weist einen geringgradigen Stridor auf. Am andern Morgen ist es ruhig und scheint zufrieden zu sein. Der Puls ist kräftig und regelmäßig. Eine Thoraxaufnahme zeigt gut entfaltete Lungen, keinen Pneumothorax oder Erguß. Die Atmung wird während des Tages gelegentlich stridorös, aber beim Absaugen entleert sich kein Exsudat oder Luft. Abends tritt eine plötzliche Verschlimmerung des Zustandes ein. Die Atmung ist sehr stridorös und das Kind karchelt stark. Es ist sehr benommen und die Pupillenreaktion ist sehr träg. Die schlechte Atmung steht im Vordergrund des Zustandes, weshalb eine Tracheotomie vorgenommen wird; aber auch nach dieser bessert sich die Atmung nicht wesentlich. Es wird auch intratracheal künstlich mit Sauerstoff beatmet, doch erfolgt trotz künstlicher Beatmung während mehr als zwei Stunden keine Besserung und das Eintreten einer zentralen Atemlähmung mit Herzstillstand ist nicht zu vermeiden.

Die vorgenommene *Sektion* (J. Nr. 303/50) ergab folgenden zusammenfassenden Befund: Status nach vor 1½ Tagen vorgenommener Resektion des knapp mandaringroßen Tumors. Zeichen vorgenommener teilweiser Resektion der 2. und 3. rechten Rippe und von Annäherung der Pleura parietalis im Gebiet der Tumorsektionsstelle. Einlegung eines Gummidrain in die rechte obere Pleurahöhle. Status nach Tracheotomie. Allgemeine entzündliche Schwellung von cervikalen, bronchialen und trachealen Lymphknoten. Umschriebene rechtsseitige fibrinöse Pleuritis. Leichte Aspiration und schwere Kollapsatelek-

tase beider Lungen in den paravertebralen Abschnitten. Schleimige Tracheo-bronchitis. Starkes Ödem, leichte Hyperämie und mäßige Quellung des Gehirns. Leichte Dilatation des rechten Herzens. Oligämie. Trübe Schwellung und Ödem des Myokard sowie der Leber und des Nierenparenchym. Nebennilz. Schleimige, leichte Enteritis, Blähung des Dünndarms. Pastöser Habitus.

Die *histologische Untersuchung* (E. Nr. 2243/50) der entfernten Geschwulst ergibt ein wechselnd zell- und etwas faserreiches Bild. Die Fasern bestehen aus gebündelten Zellen und erinnern zum Teil deutlich an Nervenfasern. Die zelligen Tumorelemente sind ziemlich polymorph, bald mehr rund, bald oval und mehrfach werden Elemente angetroffen, die als Ganglienzellen gedeutet werden können. Das Gros der Zellelemente ist jedoch sehr unreif und am ehesten sind die Zellen als unreifste Zellen des SNS (Sympathogonien) zu betrachten, wobei aber bereits auch erhebliche Atypien in Form von Riesenkernen und atypischen Mytosen nachzuweisen sind (Abb. 6).

Die histologische Durchuntersuchung der Organe ergibt keine Zeichen für Bestehen von Metastasen.

Diagnose: Unreife Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Ganglioneuroblastum).

FALL 3. 1jähr. Mädchen, wird am 19. 5. 1950 in die Klinik aufgenommen.

Die Mutter des unehelichen Kindes ist gesund.

Das Kind ist das erste Kind der Mutter. Die Geburt erfolgte rechtzeitig in einer Steißlage. Es hatte eine Pylorusstenose, welche während eines früheren Aufenthaltes in der Klinik ohne operativen Eingriff geheilt wurde. Sonst ist über die Entwicklung des Kindes nichts Bedeutsames zu berichten.

Bei einer Kontrolluntersuchung in der Poliklinik der Klinik wird berichtet, daß das Kind seit einiger Zeit harte Stühle hätte und der Bauch auch größer geworden sei. Nach Seifeneinläufen sei der Bauch kleiner geworden. Es bestand kein Erbrechen oder Durchfall. Der Stuhl ist nicht schleimig oder blutig. Bei der Stuhlentleerung hat das Kind Schmerzen; der Stuhl ist hart und besteht aus kleinen Kotballen. Da bei der Untersuchung wegen des Verhaltens des Kindes kein sicherer Befund im großen Bauch erhoben werden kann, werden zwei Röntgenbilder angefertigt, wobei eine Geschwulst auf der linken Seite des Abdomens festgestellt wird. Darauf erfolgt die Einweisung zur Abklärung.

Status praesens: Es handelt sich um ein für sein Alter großes und adipöses Kleinkind in gutem Allgemeinzustand. Das Sensorium ist frei.

Die Haut ist rein, rosig, der Turgor gut.

Die Tonsillen sind eher groß, die Oberfläche ist glatt und nicht belegt. Die Zunge ist nicht belegt.

Ohren, Nase o. B.

Die Lymphknoten am Hals sind vergrößert und derb abgegrenzt.

Die Herztöne sind rein, die Herzaktion ist regelmäßig.

Der Thorax ist breit. Das Atemgeräusch ist vesiculär.

Abdomen ist auffallend groß und vorgewölbt. Ein ca. kirschgroßer Nabelbruch ist vorhanden. Nach Gabe von 1 g Chloral ergibt die Palpation, daß der Tumor in der linken Nierennische liegt, doch überschreitet er auch nach rechts

die Medianlinie. Er ist derb, nicht cystisch, imponiert als einheitlicher Körper, und bei der Betastung ballotiert er.

Das Reflexbild ist normal.

Die Blutsenkung und das Blutbild ist normal.

Es werden genauere röntgenologische Untersuchungen vorgenommen, um die Lage der Geschwulst festzustellen. Dabei ergibt sich eine verzögerte Magenentleerung, und der Magen wird stellenweise von der Geschwulst beträchtlich komprimiert. Da die Geschwulst größtenteils verkalkt ist, läßt sich ihre Größe als kindskopfgroß bezeichnen. Sie reicht hauptsächlich von der linken Hälfte des Abdomens bis zum Becken hinab.

Da eine Nierengeschwulst vermutet wird, wird der Rest-N bestimmt und eine Pyelographie gemacht. Der Rest-N ist normal, und es sind nur einige Nierenkelche links deformiert und hochliegend.

Die operative Abklärung und Entfernung der Geschwulst wird beschlossen.

Die Operation fand am 26. 5. 1950 an der Chirurgischen Abteilung der Klinik statt und wurde von Dr. Nicole und seinen Assistenten durchgeführt. Bei der Operation ergibt sich, daß die Geschwulst in retroperitonealem Raum primär nicht abgrenzbar liegt und mit der linken Niere nicht in Verbindung steht. Die letztere liegt am oberen Pol der Geschwulst, ist frei und normal konfiguriert. Die sehr zahlreichen, derben Verwachsungen lassen sich nur schwer lösen und müssen meist scharf durchtrennt werden. Es münden zahlreiche arterielle Blutgefäße in die Geschwulst, welche trotz den Ligaturen bei der Entfernung der Geschwulst zu größeren Blutungen Anlaß geben. Da der Tumor sich um die Aorta entwickelte, konnte deren Verletzung auch nicht vermieden werden. Während der ganzen Operation bot die ständige Blutung große Schwierigkeiten, und schon bei der Revision mußte festgestellt werden, daß infolgedessen wahrscheinlich eine Schädigung der Blutversorgung eingetreten ist.

Postoperativ ist der Puls frequent, schwach. Die Kreislaufverhältnisse verschlechtern sich allmählich; die Atmung wird beschleunigt und oberflächlich, und der Eintritt des Exitus am Nachmittag des Operationstages ist nicht zu vermeiden.

Die Sektion (J. Nr. 611/50) ergibt den Status nach vorgenommener Resektion der Geschwulst, wobei auch die Schädigung der verschiedenen großen Gefäße festgestellt wurde. Es befinden sich Metastasen der Geschwulst in den ilicalen, kleinere Metastasen auch in den linksseitigen cervikalen Lymphdrüsen. Es besteht eine leichte Zirkulationsstörung im Dünndarm. Das Leberparenchym ist diffus verfettet. Die linksseitige Niere ist eine Kuchenniere. Der Magen ist dilatiert. Ödematöse starke Quellung des Gehirns bei Oligämie. Dilatation des Herzens.

Die histologische Untersuchung (E. Nr. 4369/50) ergibt einen etwas unterschiedlich gebauten Tumor. Das Gewebe ist z. T. zellreich; es läßt an vielen Orten einen differenzierten Bau erkennen mit Faserbildungen und Zellformen, welche an das Nervensystem erinnern. So findet sich ganglienartige Struktur ohne Ganglienzellen, jedoch mit Gliazellen und Faserbildungen. Es sind die Zellen in diesem Nervengewebe nirgends besonders klein, d. h. sie sind nicht den Sympathogonien gleich. Der Tumor ist viel differenzierter als die aus nur unreifen Zellen bestehenden Geschwülste des SNS. Gliöse Elemente sind reich-

lich vorhanden (Abb. 7). Die Geschwulst infiltriert stark das lockere retroperitoneale Fettgewebe, ist überall in Gefäße, insbesondere in Venen eingebrochen.

Diese Geschwulst findet sich in gleicher Form in den Lymphknoten, wobei stellenweise das lymphatische Gewebe nicht erhalten ist.

Diagnose: Unreife Geschwulst des SNS (Sympathogoniom).

Besprechung

Allgemeines.

Wegen der Häufigkeit der UGSNS werden diese als typische kindliche Geschwülste betrachtet, trotzdem sie auch im erwachsenen Alter (14, 90, 120, 205) vorkommen. Die AGSNS werden nach gewissen Autoren (21, 88, 119) nur selten im Kindesalter beobachtet, was wir an Hand der angegebenen Fälle keineswegs bestätigt finden können, da die Differenz in der Häufigkeit der A- und UGSNS nicht groß ist. Sie kommen aber allerdings im Vergleich mit den UGSNS viel seltener in den Nebennieren vor, wo bemerkenswerterweise nur selten AGSNS sich befinden. Die Größe der GSNS ist recht variierend, doch können sie zur Zeit ihrer Entdeckung im allgemeinen als groß bezeichnet werden. Ihre Größe steht nicht in Beziehung zu ihrem histologischen Bild. So berichtet z. B. *Peters* über eine 6 kg schwere Geschwulst, deren Aufbau viel differenzierter gewesen sei als derjenige der von *Schilder* beschriebenen UGSNS, welche nach ihm die kleinste GSNS wäre. Es soll darauf hingedeutet werden, daß die GSNS keinerlei familiäres, hereditäres Vorkommen aufweisen, wie das z. B. bei den Retinablastomen der Fall ist, wofür auch kein Hinweis in dieser Serie gefunden werden konnte. Ja wir suchten auch nach in den Familien eventuell vorkommenden andersartigen Malignomen, wofür nur in einem Fall (198) Angaben vorhanden waren, welche aber keineswegs in einen Zusammenhang gebracht werden dürfen. Es fanden sich auch keine Angaben über Mißbildungen bei Kindern, die eine GSNS hatten. Ein solcher Fall ist in der Literatur bekannt, wo die UGSNS in der Nebenniere lokalisiert war (166). Das Vorkommen der GSNS weist keine auffallende Häufigkeit bei einem oder dem anderen Geschlecht auf. Es war auch keine Bevorzugung der rechten oder linken Körperhälfte festzustellen, worauf man auch hingewiesen hat (21, 216). Die meisten UGSNS kommen bis und mit dem 5. Lebensjahr vor, und während dieser Zeit werden auch schon in vielen Fällen die Symptome, welche für das Bestehen einer AGSNS sprechen, manifest. Über

das zeitliche Vorkommen der AGSNS kann nicht viel gesagt werden, da deren Entdeckung nicht selten einem Zufall zu verdanken ist, welcher sowohl in früheren wie auch in späteren Jahren vorkommen kann. Das Verhältnis des Vorkommens der GSNS zeigte im abdominellen und thorakalen Teil des Sympathikus keine Besonderheiten auf. Die cervikale Lokalisation kam seltener vor, öfters mit der thorakalen kombiniert. Die A- und UGSNS befanden sich in den einzelnen Gebieten ungefähr mit derselben Häufigkeit. Die später zu beschreibenden Sanduhrgeschwülste waren viel häufiger thorakal als in den anderen Gebieten lokalisiert.

Lokalisation.

Die GSNS möchten wir ihrer Lokalisation nach in den folgenden Gruppen besprechen: 1. Geschwülste, die cervikal und thorakal lokalisiert sind, 2. die abdominellen Geschwülste, 3. Geschwülste, die entweder cervikal, thorakal oder abdominell lokalisiert sind und welche Symptome verursachen, die Erkrankungen des Nervensystems, hauptsächlich aber Spinalerkrankungen vortäuschen.

Die GSNS, welche sich vom *cervikalen und thorakalen Teil* des Sympathikus entwickeln, verursachen einander meistens sehr ähnliche Symptome. Das häufigste, oft einzige Symptom wird durch Kompression oder Verlagerung der oberen Luftwege hervorgerufen. Dyspnoe ist bei den meisten Tumoren zu finden. Die Atmungsbehinderung kann sich bis zum Stridor entwickeln (unser Fall 2, 21, 22), so daß sogar an Diphtherie gedacht und Serum gegeben (21, 22) und intubiert (21) wurde. Die pharyngeale Rötung kann auch zur Verhinderung der Diagnose beitragen (Fälle 1, 2, 22). Husten kommt auch häufig vor (Fälle 1, 2, 7, 56, 105, 227), ja es kann auch Husten vorkommen, welcher Keuchhustenanfälle vortäuscht (170). Cyanose ist natürlich auch ein häufiges Symptom, welche entweder vom starken Husten oder durch Kompression der großen Gefäße hervorgerufen ist (Fall 2, 21, 122). Schluckbeschwerden sind auch durch die Kompression verursacht (23, 37, 140). Es wurde in manchen Fällen der Verdacht auf Bestehen von Abscessen angenommen, um so mehr als nach Incision der Vorwölbung sich Eiter entleerte; aber die Geschwulst wuchs doch weiter (232). Man nahm, ohne den Grund des raumbeengenden Prozesses zu wissen, Operationen vor, um die Atem-

beschwerden aufzuheben (160, 198). An Hand dieser Befunde können wir daher der von gewissen Autoren ausgesprochenen Meinung (211), daß die vom Nervensystem ausgehenden Geschwülste im Vergleich zu anderen (dermoid, bronchogene, Thymus) die angegebenen Symptome nur selten hervorrufen, nicht zustimmen.

Wenn die GSNS im Thorakalraum liegen, täuschen sie viele Symptome vor, welche auch von verschiedenen Affektionen der Lunge oder des Mediastinums zu erklären wären. Die Veränderungen des normalen physikalischen Lungenbefundes sind nicht charakteristisch auf GSNS. Infolgedessen ist über Fälle berichtet worden, wo Diagnosen angenommen oder erwogen wurden, wie Pneumonie (5), Empyem (167, 218), Lungentumor oder Cyste (148), Echinococcus (3, 97), Geschwülste oder Hyperplasie des Thymus (198), Struma endothoracalis (2) und Lymphosarcom (2, 198). Als Asthmabeschwerden wurden auch die von GSNS hervorgerufenen Symptome gedeutet (21). Dort, wo andere Zeichen auf eine im Kindesalter häufig vorkommende Krankheit deuten, ist es natürlich noch schwerer, den vorliegenden Befund richtig zu beurteilen. So ist es in Fällen mit einem positiven physikalischen Lungenbefund und einer ebensolchen Mantoux-Reaktion nicht zu verwundern, daß Bronchialdrüsen- und andere Tuberkulosen angenommen oder vermutet wurden (48, 105, 163).

Die röntgenologischen Befunde sollten aber zur Sicherstellung einer vom Nervensystem sich entwickelnden Geschwulst viel beitragen (9, 186). Der homogene abgerundete Schatten im hinteren Mediastinum ist als charakteristisch für diese angegeben (24, 26, 128, 192, 211). Ein lobulierter Schatten soll auf die Malignität hinweisen (211). Es ist ratsam, den diagnostischen Pneumothorax in die Untersuchung einzubeziehen (186). Mit Hilfe der Bronchographie kann auch eine pulmonale Geschwulst ausgeschlossen werden (128), welche aber bei Kindern äußerst selten ist. Das thorakoskopische Bild ist auch charakteristisch: die die Geschwulst bedeckende Pleura läßt Zeichen irgendwelcher Entzündung vermissen und ist nicht an jener fixiert (211).

Störungen von seiten des Sympathikus (*Horner-Syndrom*, vasomotorische und trophische Störung) sind oft angegeben (170, 179, 189), aber da diese auch von anderen in dieser Umgebung lokalisierten Tumoren verursacht werden können, sind sie für GSNS nicht charakteristisch. Auch diese Störungen des Sympathikus

nicht, welche durch einen operativen Eingriff, um die GSNS zu entfernen, verursacht werden (4, 22, 28, 89, 93).

Die *abdominellen Geschwülste* täuschen verschiedene Krankheitsbilder vor oder deuten auf ihre Anwesenheit ihrer Lokalisation nach hin. Sie werden von Autoren als die am häufigsten vorkommenden abdominellen Geschwülste im Kindesalter oder als zweithäufigste nach den embryonalen Nierengeschwülsten angenommen (18, 41, 184), wobei aber auch die von den Nebennieren sich entwickelnden mitberechnet werden. Kürzlich wurde die Meinung geäußert, daß die extrasuprarenalen, abdominellen UGSNS selten seien (68). Wir konnten beweisen, daß dies nicht der Fall ist.

Oft ist es in erster Linie nur die Vergrößerung des Bauchumfanges, welche die Aufmerksamkeit auf die Anwesenheit einer Geschwulst richtet und es sind keine oder nur sehr geringe subjektive Symptome vorhanden (Fall 3, 10, 32, 162, 181, 226 a). Ein andermal kommen noch Schmerzen dazu oder sie sind allein vorhanden (75). So wurde über abdominelle und über Schmerzen in der Rückengegend berichtet (86, 153, 234, 17). Obstipation kann vorkommen (Fall 3, 68, 112) und der Stuhl kann schmal, bandförmig sein (79) und die Stuhlentleerungen mit Schmerzen einhergehen (Fall 3). Durch Kompression kann ein Ascites und auch ein allgemeiner Ikterus verursacht werden (207). In den tieferen abdominellen Partien lokalisierte Geschwülste geben oft zu Miktionsanomalien Anlaß. So ist das Bestehen einer Geschwulst mehr als einmal durch Urinretention entdeckt worden (79, 106, 201). Diese Miktionsstörung, welche auf eine mechanische Auswirkung der in der Umgebung des Urogenitalapparates sitzenden Geschwulst zurückzuführen sein dürfte, sollte nicht mit derjenigen verwechselt werden, welche durch Kompression auf das Rückenmark ausgelöst wird, worüber später berichtet wird. Da die Fasern des SNS sich reichlich um die großen abdominellen Gefäße finden, ist es naheliegend, daß die von ihnen ausgehenden Geschwülste, aber auch die von der Umgebung, diese umwachsen oder in sich einbetten können, so daß bei der operativen Entfernung derselben eine Schädigung der Kontinuität der großen Gefäße nicht zu vermeiden ist (Fall 3, 32). Hauptsächlich durch die abdominell lokalisierten Tumoren können Komplikationen bei der Geburt entstehen. So liegt ein Fall vor (200), bei welchem die Entbindung eines 16-jährigen Individuums wegen einer bis zur Geburt nicht entdeckten

Geschwulst unmöglich war, welche sich dann als eine GSNS ergab. Solche Angaben sind auch von späteren Lebensjahren vorhanden (235). Andererseits sind Fälle bekannt, wo das von der GSNS bzw. deren Metastasen vergrößerte Abdomen des Kindes ein Geburtshindernis darstellte (100). In einem anderen Fall wurde ein 12jähriges Mädchen als gravid betrachtet, da die in ihrem Abdomen sich entwickelnde GSNS mit dem Wachstum eines Foeten gleichgesetzt wurde (162). Die abdominellen Geschwülste, wenn sie schon festgestellt wurden, wurden gelegentlich als Nieren- oder Nebennieren- (172, 181, 200) oder andere Tumoren, Ovarialtumoren (269), retroperit. Sarkom (75) angesehen. Die röntgenologische Untersuchung gibt bei den abdominell lokalisierten GSNS keinen Hinweis auf den Charakter der Geschwulst, wie dies bei den thorakal lokalisierten der Fall ist. Mit ihrer Hilfe ist meistens nur ihre Lokalisation festzustellen, wozu auch ein Pneumoperitoneum einbezogen werden kann. Bei den abdominellen GSNS hat die operative Aufklärung eine noch größere Wichtigkeit als bei den thorakalen.

Eine große Zahl der *paravertebral* lokalisierten GSNS zeigen ihre Anwesenheit dadurch an, daß sie durch *Einwachsen in die Foramina intervertebralia* Symptome verursachen, welche das Bild einer Erkrankung des Nervensystems, besonders von Spinalerkrankungen vortäuschen, da zuerst nur selten an die Kompression des Rückenmarkes durch einen Tumor im Kindesalter gedacht wird. Es scheint naheliegend zu sein, daß diese Geschwülste, welche sich in einer Lokalisation entwickeln, die der Wirbelsäule so nahe liegt, sich nicht nur extravertebral ausbreiten, sondern ihren Weg auch intravertebral finden. Die Geschwülste, welche sich sowohl extra- wie auch intravertebral finden und durch ein Intervertebralloch im Zusammenhang stehen, werden als *Sanduhrtumoren* (98) (*hour glass* [109], *dumb bell* [70]) bezeichnet und als eine klinische Gruppe zusammengefaßt (109). *Antoni* meint, für diese Tumoren sei die Bezeichnung kommunizierende Geschwülste zutreffender. Die intra- und extradural sich ausbreitenden Tumoren, beim Austritt einer Rückenmarkswurzel durch die Dura, werden auch Sanduhrgeschwülste genannt (70, 98), doch werden die oben beschriebenen im allgemeinen unter dieser Benennung verstanden. Genetisch können Geschwülste verschiedener Gewebe in diese Gruppe gehören, doch sind es meistens solche, welche vom Nervensystem ihren Ursprung nehmen und, wie wir

schon oben angedeutet haben, häufig die GSNS. Ja es scheint uns gerechtfertigt zu sein, annehmen zu dürfen, daß relativ am häufigsten die GSNS diejenigen sind, die Sanduhrcharakter haben, da ja zur Entstehung anderer Tumoren des Nervensystems ein viel größeres Lokalisationsgebiet vorhanden ist. Wenn auch die GSNS überall vorkommen können, wo SNS vorhanden ist, was fast im ganzen Körper der Fall ist, sind sie viel seltener an den in dieser Arbeit nicht ausführlich besprochenen Orten beobachtet worden, wie andere vom Nervensystem sich entwickelnde Geschwülste. Diese Sanduhrtumoren können sich der ganzen Wirbelsäule entlang entwickeln. Doch fanden wir, daß sie am häufigsten im thorakalen Teil vorkommen.

Wenn es auch natürlich scheint, daß die durch Rückenmarkskompression einer GSNS verursachten Symptome sehr variabel sein können, wie auch von Kompression irgendeiner anderen Ursache, soll es gestattet sein, auf die Symptomatologie einiger Fälle hinzuweisen. In den meisten Fällen fiel bei den Kindern eine Parese und später auch eine Paralyse der unteren Extremitäten den Beobachtenden auf (9, 13, 48, 58, 76, 133, 150, 179, 188, 209, 228, 240, 248), welche vom schlaffen oder spastischen Typ sein kann. Da diese Parese-Paralyse das Hauptsymptom war, trachtete auch die Diagnose zuerst sich darauf zu stützen. So wurde nicht selten Poliomyelitis diagnostiziert (48, 58, 228, 248), ja es kann auch bis zur Atrophie kommen (150, 191). Wo das spastische Syndrom dominierte, wurde unter anderem auch an die Möglichkeit eines tuberkulösen Senkungsabscesses (133, 179, 240), oder verschiedener Spinalgeschwülste oder Metastasen (58, 179) gedacht. Eine Quadriplegie kann auch vorhanden sein (6). In Fällen, wo auch andere Ursachen für eine andere Erkrankung sprechen, ist es naheliegend, diese anzunehmen. So wurde interessanterweise bei einem 18monatigen Mädchen, bei welchem nach einer Impfung eine Paralyse der Beine auftrat, eine postvaccinelle Encephalomyelitis angenommen, aber später wurde eine GSNS diagnostiziert (48). Über Störungen von seiten der Sphinkteren, Incontinentia urinae et alvi, wurde häufig berichtet (6, 13, 38, 48, 133, 179, 233), und auch trophische Störungen sind bekannt (191). Das Bestehen von Sensibilitätsstörungen ist natürlich auch möglich (76, 188, 191). Wir berichteten früher, daß das von gewissen Autoren als am meisten charakteristisch angegebene Symptom, nämlich der Schmerz, für die intrathorakalen neurogenen Ge-

schwülste von uns nur selten bestätigt werden konnte. Dafür aber hatten wir bei den Sanduhrtumoren, wo der extravertebrale Teil thorakal lag, den Bericht über Schmerz öfters vermerkt (9, 48, 234). In einem Falle ging dieser Schmerz der Paralyse vier Monate voraus (9). Durch Sanduhrgeschwülste im abdominellen Abschnitt des Sympathikus hervorgerufene radikuläre Schmerzen wurden auch schon beim Kleinkind als Ischias gedeutet (37). Die durch Sanduhrgeschwülste des SNS hervorgerufenen meningealen Reizerscheinungen können einen Meningismus oder auch ein meningitisches Bild verursachen (37, 49, 76, 133, 179). Wenn auch die Sanduhrtumoren die Hauptsymptome ihres Bestehens durch ihren intravertebralen Teil bedingen, bleibt ihr extravertebraler Teil doch nicht immer stumm, und es können neben den spinalen Erscheinungen auch die in der ersten Gruppe erwähnten Symptome vorhanden sein (48, 76, 179).

Das röntgenologische Bild dieser Geschwülste ist meistens charakteristisch (70, 98, 133). Dieses ist von Veränderungen der Wirbelsäule durch Einwachsen des extravertebralen Teiles und eventuellen Arrosion durch diesen hervorgerufen. Die Intervertebrallöcher sind vergrößert, und die Wirbelbögen sind auseinandergerückt. *Guleke* meint aber, daß diese Erweiterung im Kleinkindalter nicht deutlich sichtbar ist, weil die knöcherne Umbildung der Wirbelsäule hier noch nicht weit genug fortgeschritten ist, um die Veränderungen klar hervortreten zu lassen, welche Meinung auch in einem anderen Fall (248) bestätigt ist. Nach *Blades* ist es nicht nur röntgenologisch schwer, den Sanduhrcharakter der Geschwülste zu entdecken, sondern auch bei der operativen Aufklärung ist dies der Fall. Die Myelographie kann auch zur Feststellung der Diagnose einbezogen werden. Die weiteren Affektionen der Wirbelsäule sowie Erweiterung des Wirbelkanals und die durch langdauernde Kompression hervorgerufenen Veränderungen der Wirbelkörper dürften nach *Krayenbühl* und *Lüthy* auf die klinische Benignität der Geschwülste hindeuten, welche sie verursachen. Infolge Affektionen der Wirbelsäule kann auch bei solchen Geschwülsten Kyphose oder Skoliose entstehen (209).

Es ist bemerkenswert, wie sehr selten nur in den angegebenen Fällen auf die Möglichkeit des Bestehens einer GSNS gedacht wurde. Wir haben bewußt ausführlicher die Symptome, welche von ihnen verursacht werden können, herausgehoben, um die Auf-

merksamkeit darauf hin zu richten, bei welchen Symptomen, bei denen die Diagnose nicht eindeutig ist, man stets an die Möglichkeit des Bestehens einer GSNS denken sollte.

Oben gaben wir einen Beitrag zu der Symptomatologie der GSNS. *Oft sind* aber diese, hauptsächlich die AGSNS, *stumm* und geben bis zu ihrer *Entdeckung durch* einen *Zufall*, d. h. bis zu einer Untersuchung, aus irgendeinem Grund, ja auch manchmal bis zu einer vorgenommenen Autopsie (21, 165) keinen Anlaß zu ihrer Erkennung. Sie können symptomlos entweder thorakal (46, 97, 128, 223, 242) oder abdominell (3, 21, 165), ja auch mit einem Sanduhrcharakter (128, 178) bestehen; bei letzteren aber verursacht meistens ein Teil der Geschwulst Symptome. Gelegentlich kann auch bei einer operativen Aufklärung der Ausgangspunkt des Tumors nicht festgestellt werden (34). Es können auch die schon in der Kindheit Symptome verursachenden Tumoren erst im Erwachsenenalter als solche festgestellt und behandelt werden (57, 144, 155) oder im Kindesalter für nicht behandelbar betrachtete GSNS ihre Symptome verlieren und nach Jahren wieder aufweisen (70, 129).

Die Metastasen.

Wir möchten anschließend diese UGSNS behandeln, welche ihren primären Sitz während des Lebens nicht oder erst spät erkennen lassen und oft zuerst, oder allein nur durch ihre Metastasen imponieren, und auch die Frage der Metastasierung anschneiden.

Im allgemeinen kommen bei der Erwähnung der UGSNS bzw. bei denjenigen, die ihren Ausgangspunkt in den Nebennieren finden, zwei beschriebene klinische Bilder in Frage, nämlich die nach *Pepper* und *Hutchison* genannten. Diese zwei öfters vorkommenden Formen derselben Erkrankung, welche vor der allgemeinen Erkennung des richtigen Wesens der Krankheit beschrieben wurden, werden auch heute noch meistens nach ihren Beschreibern benannt, da sich dies in der medizinischen Terminologie eingebürgert hat, obwohl dagegen häufig und von vielen Seiten das Wort ergriffen wurde.

Am Anfang des Jahrhunderts, als das Wesen der GSNS schon erkannt, aber noch nicht anerkannt wurde, beschrieben *Pepper* bzw. *Hutchison* einige Fälle, welche sie wegen ihres häufigen Vor-

kommens als ein selbständiges Krankheitsbild betrachteten. *Pepper* berichtet 1901 über 46 Fälle, von welchen die meisten congenital waren und bei welchen eine Geschwulst der Nebennieren und Leber bestand. Doch ist auch schon in dieser Zusammenstellung neben den genannten auch über Tumoren des Mediastinums und andere Tumoren des retroperitonealen Raumes berichtet. Er meint, daß durch das Bestehen dieser Nebennieren- und Lebergeschwülste ein spezieller Typ einer congenitalen Geschwulstbildung vorläge, welcher nicht nur ein eigenes klinisches Symptom mit raschem Wachstum und großer Malignität zeige, sondern auch einen spezifischen pathologischen Befund (Sarcom) aufweist. *Hutchison* beschrieb Nebennierengeschwülste ähnlicher histologischer Natur, deren Metastasen aber sich hauptsächlich in der Orbitalgegend lokalisierten. Er legte in seiner Beschreibung den Wert auf die klinisch so imponierenden Metastasen. Seit den Beschreibungen von *Pepper* und *Hutchison* werden diese in den Nebennieren lokalisierten UGSNS, welche ihre Metastasen in der Leber, oder hauptsächlich dort, aufweisen, UGSNS vom Typ *Pepper* und diejenigen, welche ihre Metastasen in dem Schädel, insbesondere in der Umgebung der Orbita aufweisen, UGSNS vom Typ *Hutchison* genannt.

Glanzmann (94) nimmt nun auch eine dritte Form der Metastasierung der in den Nebennieren sich entwickelnden UGSNS als charakteristisch an, nämlich eine nach *Smith* genannte, der Hautmetastasen beschrieb (225). Der erwähnte Typ von Metastasierung wurde kürzlich als Typ *Smith-Glanzmann* angegeben (95). Es wurde jedoch schon früher von *Capon* diese Metastasierungsart, wenn auch mit anderen Metastasen zusammen, erwähnt, und er führt auch andere Beobachtungen ähnlicher Natur an. Wir zählen nicht hierher diese multiplen UGSNS in der Haut, bei denen eine Primärgeschwulst nicht nachgewiesen werden konnte (82). In unserer Zusammenstellung kommen auch Hautmetastasen mit anderen Metastasen zusammen vor (68, 179).

Wir konnten in der Literatur zuerst von *Dietrich* und *Siegmund* einen Hinweis darauf finden, daß der Gebrauch dieser Benennungen (*Pepper* bzw. *Hutchison*) pathologisch nicht gerechtfertigt ist. In diesem Sinne haben sich auch viele andere ausgesprochen (23, 123, 204, 253, 265). *Farber* war es, der 1940 im Referat über die in Boston beobachteten 40 UGSNS betonte (77) und sich auch später dafür einsetzte (78, 270), daß der Gebrauch der Namen von *Pepper* und *Hutchison* zur Bezeichnung der verschiedenen Krank-

heitsbilder schon darum nicht aufrechtzuerhalten sei, da die UGSNS ihren Ausgangspunkt nicht nur in den Nebennieren finden; darüber hinaus können die Metastasen vielgestaltig, von den zwei genannten Typen unabhängig imponieren. Nach *Schinz* bedeuten die nach den beiden Typen aufgetretenen Metastasen nur zeitlich verschiedene Stadien der elektiven Metastasierung ins Reticuloendothelialsystem.

Wenn wir uns auch in dieser Arbeit nicht speziell mit den in den Nebennieren lokalisierten UGSNS befaßt haben, sehen wir es doch gerechtfertigt, uns *Farbers* Meinung anzuschließen, da wir ja mit unserer Zusammenstellung das häufige extrasuprarenale Vorkommen der UGSNS bewiesen haben. Über die Möglichkeiten der Metastasierung können wir folgendes feststellen: Bei 30 Fällen von UGSNS fand die Metastasierung nach dem reinen *Pepper*- bzw. *Hutchison*-Typ nur in 3 bzw. 2 Fällen statt. Von Metastasen wird am häufigsten der Schädel betroffen, meistens zusammen mit anderen Teilen des Skeletts, ebenso auch mit anderen Organen. Lymphknoten und Leber sind ebenfalls häufig Orte von Metastasen. Wir geben in einer tabellarischen Darstellung die bei 30 UGSNS erfolgte Art der Metastasierung wieder, woraus auch zu ersehen ist, daß die Benennungen der Metastasierungsformen nach *Pepper* und *Hutchison* nach unseren heutigen Kenntnissen nicht gerechtfertigt ist.

Art der Metastasierung bei 30 extrasuprarenalen UGSNS.

Häufigkeit der von Metastasen betroffenen Organe		Lokalisation der Metastasen	
Schädel	17	Leber allein (Typ Pepper)	3
Andere Teile des Skeletts	12	Schädel allein (Typ Hutchison)	2
Lymphdrüsen	9	Leber und Schädel allein	1
Leber	8	Leber, Schädel und Skelett	1
Haut	4	Leber, Schädel u. andere Organe	2
Gehirnhäute	3	Schädel und Skelett	1
Lunge	2	Schädel, Skelett und andere Organe (inkl. Lymphdrüsen)	6
Pancreas, Ovarium, Testes, Thy-		Schädel und andere Organe	4
mus, Gehirn, Niere, Darm je	1	Nur Skelett, ohne Schädel	4
		Nur Haut	3
		Nur Lymphdrüsen	2
		Nur einzelne Organe	1

Mit der obigen Darstellung boten wir nur grobe Angaben über die Metastasierungsmöglichkeiten, da zu deren genauer Beurteilung viel genauere autoptische Angaben nötig wären, als solche im allgemeinen vorhanden sind, was sowohl von den Schwierigkeiten, die Autopsie durchzuführen, wie auch von der Nichtbeachtung der Mikrometastasen herrührt. Ja wir haben nicht selten den Bericht über die Metastasen nur den klinischen Berichten und nicht autoptischen Befunden entnehmen müssen. Doch möchten wir es nicht unterlassen, zu bemerken, daß wir *nur bei ca. 50% der UGSNS die Vermerkung von Metastasen* finden konnten.

Es ist zu betonen, daß in Fällen, in denen Metastasen vorkommen, es oft diese sind, welche die Primärsymptome hervorrufen, ja es kommt nicht selten vor, daß die Primärgeschwulst bis zur Sektion verborgen bleibt (23, 104, 140, 207, 210).

Da der häufigste und auffallendste Ort der Metastasen der Schädel, insbesondere die Umgebung der Orbita, ist, ist es nicht zu verwundern, daß diese Eigenschaft besonderes Interesse auf sich zog, weshalb sich auch die Benennung nach *Hutchison* so stark einbürgern konnte. Diese Lokalisation, welche meistens eine *Protrusio bulbi* zur Folge hat, gab auch Ophthalmologen Anlaß, sich mit den UGSNS zu beschäftigen (29, 50, 136, 151, 173, 210, 219, 258). Die Symptome von seiten der Augen können sich entweder als Folge des intrakraniellen Druckes oder der orbitalen Metastasen geltend machen (49, 151) bei ein- oder beidseitigem Auftreten (173, 210). Die häufigste Ursache, welche den Patienten zum Augenarzt führt, ist eine *Ecchymosis*, welche oft als Folge eines Traumas gedeutet wird (51, 210). Nach gewissen Autoren dürfte die *Ecchymosis* mit oder ohne *Protrusio* nicht nur den Verdacht auf eine UGSNS leiten, sondern für die Diagnose als Hilfsmittel dienen, da sie eher ungewöhnlich ist, mit einem Beginn von 4—6 mm unter der Augenbraue zum Lidrand sich erstreckend (29). Infolge des durch die *Protrusio* entstandenen *Lagophthalmus* können Geschwüre der Hornhaut auftreten (136, 40), bei hochgradigem *Lagophthalmus* kann sogar eine Atrophie oder Nekrose des *Bulbus* verursacht werden (168, 210). Über *Panophthalmie* und vollkommene Erblindung ist auch berichtet worden (145, 237). Wenn von Metastasen der UGSNS so schwerwiegende Veränderungen von seiten der Augen verursacht werden, scheint es natürlich zu sein, wenn empfohlen wurde (30, 237), *bei Bestehen von Protrusio bulbi bei Kindern nach UGSNS zu suchen*; nicht

nur aber *im Abdomen*, sondern auch *im Thorax* (104) oder *im cervikalen Gebiet* (210).

Von den nicht in der Umgebung der Orbita sich befindenden Schädelmetastasen sollen zwei einander ähnliche Fälle erwähnt werden, bei welchen die durch sie hervorgerufenen Primärsymptome auf eine otogene Erkrankung deuteten (23, 140). Hierbei standen Ohrenscherzen, Eiterfluß vom Ohr, Mastoiditis, Fazialislähmung im Vordergrund. In beiden Fällen wurde an eine primäre Geschwulst der Ohrgegend gedacht. Fazialislähmung ist auch bei anderen Fällen vermerkt (23). Es liegen auch Beobachtungen über cerebellare Symptome bei UGSNS vor (6), welche wohl auch als Folge von Metastasen gedeutet werden dürften.

Außer an den Schädelknochen befinden sich die Metastasen im Skelett in erster Linie in den Röhrenknochen, aber auch in den Rippen, Wirbeln und Pelvis. Es wird angegeben (270), daß in den metacarpalen und metatarsalen Knochen keine Metastasen vorhanden seien, wofür auch wir keine Angaben finden konnten. Ferner, daß die Skelettmetastasen sich häufig symmetrisch finden, was auch in unserer Zusammenstellung bestätigt wurde.

Die Metastasierung in die Knochen erfolgt subperiostal (67, 220, 263), was eine Elevation des Periostes zur Folge hat, entweder nur lokal oder bei den Röhrenknochen entlang der ganzen Diaphyse (67). Die durch den Periostreiz verursachte Knochenneubildung findet auch nach außen statt, welche mantelförmig das Periost umlagert, oder in Lamellen, wie die Zwiebelhaut um die Zwiebel, angeordnet ist (193, 204, 263); ein andermal zeigen sich Stacheln um den Knochen (231). In den flachen Knochen sind die vertikalen Stacheln, in den Röhrenknochen die Zwiebelhautlamellen dominierend (263). Die Stacheln sind die Folge der Entkalkung der Knochen durch die rasch wachsenden Metastasen mit nachfolgender Knochenneubildung (23). Die Metastasen zeigen eher eine diffuse, feingranulierte, oft ungleiche Verteilung als massive Destruktion (67, 111, 150, 263, 270), sowohl in den flachen wie auch in den Röhrenknochen in Spongiosa und Rinde (208, 263). Am Anfang befinden sich aber nur im Knochenmark weiche weiße Knötchen (263). Auch über osteoblastische Metastasen ist berichtet worden (270).

Bei solchen hochgradigen Metastasen wäre das Vorkommen von pathologischen Frakturen öfters zu erwarten, wie z. B. bei Hypernephromen, doch sind nur selten Angaben über solche vor-

handen (76, 270), und in der Zusammenstellung konnten solche auch nur selten vermerkt werden (104, 221).

In späteren Stadien der Knochenmetastasierung kann dieselbe nach Durchbrechen des Periostes in die umgebenden Weichteile weitergreifen (263). Nach einer Meinung (96) befinden sich die Metastasen zuerst in den Weichteilen, von welchen dann die Knochen selbst angegriffen werden. Daß insbesondere in der Orbitalgegend sich befindende Metastasen auch in den Weichteilen oder nur dort vorkommen, wurde auch erörtert (29, 253, 270).

Bei der Beurteilung der Metastasen können wir es nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß die Entscheidung schwierig ist, ob verschiedene UGSNS im Körper als Metastasen oder als selbstständige Geschwülste zu deuten sind. Es können mehrere, an verschiedenen Orten sich befindende UGSNS, sowohl als Auswirkung einer auf eine Zelle oder zusammenhängende Gewebspartie sich auswirkenden geschwulsterzeugenden Ursache aufzufassen sein, wie auch andererseits als Folge einer solchen, die ihre Wirkung auf verschiedene Orte derselben Gewebsart ausübt. Gerade beim SNS mit seinem so ausgedehnten Lokalisationsgebiet fällt es einem gelegentlich schwer zu beurteilen, ob die an verschiedenen Orten sich befindenden Tumoren als Metastasen oder auch als autochthone Tumoren zu deuten sind, welche Frage natürlich bei einer Metastase einer Geschwulst, deren Gewebsart von derjenigen des Wirtgewebes sich zweifellos differenzieren läßt, gar nicht auftaucht. Die Frage der echten Multiplizität maligner Primärgeschwülste, auf welche wir hier nicht eingehen können, beschäftigte verschiedene Autoren (51). Doch sei es gestattet, anzuführen, daß diese auch im Zusammenhang mit den UGSNS ein wohlbegründetes Interesse erweckt hat. Bevor noch das richtige Wesen der UGSNS anerkannt war, hat man schon im Zusammenhang mit Nebennieren- und Lebertumoren die Frage des multiplen primären Wachstums dieser Tumoren aufgeworfen (260). Bei solchen in anderen Organen aufgefundenen Tumoren (35) wurde davon gesprochen, weshalb die Tumorentwicklung in einem Organ zur Metastase degradiert wird (260). Neuerdings wurde auch an Hand eines Falles, bei welchem UGSNS in einer Nebenniere und intrathorakal sich fanden, darauf hingedeutet, daß beide als voneinander unabhängig entstandene aufzufassen seien (195). Für die multizentrische Entstehung der GSNS sprach sich schon *Pick* aus, und auch kürzlich wurde dafür das

Wort ergriffen (80). Ein von *Potter* und *Parish* publizierter Fall erlaubt mit Sicherheit diese Möglichkeit anzunehmen; es waren in einem 28 Wochen alten Foetus sehr ausgedehnte GSNS von verschiedenen Entwicklungsstadien vorhanden. Wenn man Fälle betrachtet, bei welchen ohne bekannte Primärgeschwulst zahlreiche GSNS in der Haut vorhanden waren (130, 134), ist man geneigt, gewisse Fälle von GSNS als eine Systemerkrankung zu betrachten wie die Neurofibromatose.

Daß die Frage der Metastasierung der UGSNS auch ein Problem anderer Art sein kann, nämlich daß sie nicht als solche, sondern als andere Geschwülste gedeutet werden, darauf haben *Colville* und *Willis* und wiederholt *Willis* (262, 263) hingedeutet. 1940 berichtet *Willis* über ein Mädchen, bei dem eine Geschwulst des Beines an Hand der klinischen und bioptischen Befunde als *Ewings* Tumor diagnostiziert wurde und diese auch auf die Bestrahlung vorübergehend gut ansprach. Nach zwei Jahren bei einer Routine-Untersuchung wurde ein abdomineller Tumor gefunden. Dieser ging bald in Wachstum über, und nach einigen Metastasen in die Lunge führte er zum Exitus. Die Autopsie ergab eine retroperitoneale, extrasuprarenale UGSNS, welche Diagnose sich auch histologisch mit der früher als *Ewings* Tumor gedeuteten Geschwulst zusammen, die sich als eine Metastase erwies, verifizieren ließ. An Hand dieses Falles äußert sich *Willis*, daß man viele als *Ewings* Tumor gedeutete Fälle in Wirklichkeit als Metastasen von UGSNS auffassen dürfte. Dieses Problem hat er einige Jahre früher mit *Colville* in folgender Weise geschildert: Wenn man sich vorstelle, daß die oft große Schädelmetastase einer UGSNS in einen Röhrenknochen transferiert wäre, dann würde man dort dieselbe Geschwulst (die Metastase) als *Ewings* Tumor deuten. Der Beschreibung *Hutchisons* ist zu verdanken, daß diese Geschwülste im Schädel nicht als *Ewings* Tumor angesehen werden. Damit, daß die Metastasen der UGSNS und *Ewings* Geschwulst gemeinsame Symptome haben, welche andere Knochengeschwülste nicht aufweisen, wie z. B. die Multiplizität der Knochenmetastasen, unterstützen sie ihre Annahme. Mit der Frage der UGSNS und *Ewings* Geschwülste haben sich auch andere beschäftigt (13).

Nach *Capon* wäre es möglich, daß die im Kindesalter vorkommenden Geschwülste der Retina, die als Gliome, Retinoblastome bekannt sind, in Wirklichkeit auch GSNS sind.

Symptomatologie.

Die *allgemeinen Symptome*, welche Kinder mit einer GSNS aufweisen, werden erst hier nach der Symptomatologie der Primärgeschwülste und der Frage der Metastasen behandelt, da dieselben meistens unmittelbar für die allgemeinen Symptome verantwortlich sind.

Zuppinger macht darauf aufmerksam, wie auffallend selten Geschwülste bei Kindern anfänglich mit allgemeinen Symptomen einhergehen (271, 272). Er meint, daß diese noch am häufigsten bei den UGSNS vorkommen. Wir konnten hingegen solche, wie unbestimmtes Unlustgefühl, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, bei unseren und den von uns zusammengestellten Fällen nur selten bestätigt finden (48, 58, 68, 76, 102, 112). Die von den Primärgeschwülsten hervorgerufenen Symptome, soweit sie mit Atmung, Schlucken, Kreislauf, Stuhlentleerung, Miktion und Nervensystem zusammenhängen, welche wir oben ausführlich besprochen haben, sind nicht zu den Allgemeinerscheinungen zu rechnen.

Öfters werden als allgemeine Symptome solche Beschwerden gedeutet, welche durch die Metastasen verursacht werden und sich als unbestimmte Knochen- oder rheumatoide Schmerzen bzw. Schwellungen äußern (104, 112, 247). Sie galten sogar auch als Grund der Spitalaufnahme (112). Es wird auch darauf hingewiesen, daß man beim Kinde, welches über Knochenschmerzen klagt, hauptsächlich in den unteren Extremitäten, ohne andere Symptome, nicht vergessen soll, an eine UGSNS zu denken (231). Diese Schmerzen dürften wohl durch die Elevation des Periostes durch die Metastasen verursacht sein, vergleichbar der bei Myelosen in loco entstandenen Wucherung (226).

Subfebrilität und Fieber wurde öfters bei GSNS beobachtet, und es ist merkwürdig, daß das Fieber nicht selten in Schüben oder Schwankungen vorkommt. Meistens bei UGSNS wurde diese periodische, auch septische Temperatur vermerkt oder darauf hingedeutet (unser Fall 3; 1 a, 23, 76, 169, 193, 227, 231). *Hart* weist darauf hin, daß nach solchen 2—4tägigen Erhöhungen der Temperatur immer neue Lymphdrüsenvergrößerungen bei seinem Fall von UGSNS erschienen. Daß diese Fiebererscheinung aber nicht nur mit den malignen Eigenschaften zusammenhängen könnten, beweist vielleicht auch unser Fall 1, bei welchem nach der operativen Entfernung einer AGSNS eine Zeitlang septische Temperatur beobachtet werden konnte.

Es scheint hier am Platz zu sein, zu erwähnen, wie häufig, unmittelbar oder während der ersten Tage nach der Operation zur Entfernung der GSNS, der Exitus eintrat (unser Fall 2; 2, 10, 17, 37, 43, 148, 170, 172). Bei Erwachsenen sind auch derartige Berichte vorhanden (36). Dieser dramatische Exitus kam sowohl bei A- wie auch bei UGSNS vor. Verschiedene Autoren dachten daher an einen eventuellen causalen Zusammenhang zwischen dem durch die Operation verursachten Trauma des SNS und dem meistens nicht anders erklärbaren und daher als zentral bedingten Exitus.

Die Erklärung für beide oben genannte Eigentümlichkeiten überschreitet unsere heutigen Kenntnisse.

Topper fand bei ihren Untersuchungen von Kindern, die maligne Geschwülste hatten, daß diese eine *Grundumsatzerhöhung* von 25—50% zeigten, hingegen diejenigen, die gutartige Geschwülste hatten, keine Grundumsatzerhöhung aufwiesen. Die selben Resultate ergaben sich auch bei Kindern, die A- bzw. UGSNS hatten; die letzteren wiesen die größte Erhöhung in ihrer Serie auf. Sie ist der Meinung, daß die Stimulation zur Veränderung des Grundumsatzes in den Geschwülsten selber liege, da nach deren Destruction die Verhältnisse sich verändern.

Infolge der ausgedehnten Knochenmetastasen bei UGSNS ist es naheliegend, zur Feststellung der Diagnose auch die *Knochenmarksuntersuchung* einzubeziehen. Es ist sicher, daß im Knochenmark schon Metastasen vorhanden sind, bevor man sie klinisch oder röntgenologisch erfassen kann (113). *Kato* und *Wachter* waren die ersten, die 1938 ausführlich über solche Untersuchungen berichteten. Die unreifen Zellen des SNS fanden sich im Knochenmark, als in der Mehrheit polygonale, großkernige, protoplasmaarme Zellen, welche größer als Lymphocyten und in Mosaikstruktur angeordnet waren. Seitdem wurde öfters über Knochenmarksuntersuchungen bei UGSNS berichtet (113, 142, 265), und sie werden heute routinemäßig bei einem Verdacht auf solche vorgenommen. Die Zellen sind different von denjenigen, welche sich im histologischen Schnittpräparat zeigen; sie können mit Paramyeloblasten (113) oder Monoblasten verwechselt werden, und die allein stehenden sind nur schwer zu deuten (113). Nach *Landolt* handelt es sich nicht um normale, entwicklungsfähige Sympathikuszellen, sondern um maligne entartete Zellen, Parasympathoblasten, was der Annahme entspricht, nach welcher (84) die Tumorzelle

biologisch, qualitativ von allen normalen Körperzellen jeder Entwicklungsstufe verschieden ist. Doch — wie wir noch sehen werden — kommt eine Differenzierung der UGSNS vor. Das Vorhandensein von Makrophagen ist charakteristisch (142, 202). Es soll aber betont werden, daß *nur der positive Ausfall der Knochenmarksuntersuchung zu verwerten ist, da auch bei negativem Ausfall eine UGSNS bestehen kann* (Fall 2).

Die AGSNS weisen keine Besonderheiten im *Blutbild* auf. Die nicht selten vorkommende leichte Leukocytose dürfte vorübergehenden kleineren Infekten zuzuschreiben sein. Über das Blutbild der UGSNS wurden verschiedene Meinungen geäußert. Es wurde von einer schweren (192) oder progressiven (152) Anaemie als charakteristischem Befund gesprochen. Andere gaben das Vorhandensein der nicht ausgereiften Zellen des erythropoetischen Systems als bezeichnend an (103, 239). Es wird auch darauf hingewiesen, daß im Zustandekommen der Anaemie die häufig in den Tumoren vorkommende Blutung eine wichtige Rolle spiele (231). Meistens wird aber nicht über ein charakteristisches rotes Blutbild gesprochen. Im weißen Blutbild kommt eine Linksverschiebung (113, 142) bei den meisten Fällen vor. Ob aber quantitativ eine Leukopenie (152) oder eine Leukocytose (142) charakteristisch ist, ist schwer zu entscheiden. Wir meinen jedoch sagen zu dürfen, daß im ganzen *das Blutbild bei UGSNS keine charakteristischen Veränderungen aufweist, außer wenn Knochenmetastasen vorhanden sind*. Nach *Grad der Knochenmetastasierung* kann eine geringere oder stärkere erythromyeloische Reaktion (202) oder aber auch eine Panmyelophthase bei sehr ausgedehnten Metastasen vorliegen, zu welchem Zustand aber nur selten die Zeit reichen dürfte.

Die Frage, ob die Zellen der Knochenmetastasen oder andere Tumorzellen im peripheren Blut erscheinen können, ist nicht entschieden. Es wurde schon an Hand von einigen fraglichen Fällen von UGSNS, bei welchen schwer zu deutende Zellen im peripheren Blut reichlich vorhanden waren, diese als Zellen einer Monocyten-Leukaemie durch *Undritz* betrachtet. (2 der Fälle von *Undritz* entstammen der Kinderklinik; sie sind aber nicht unter den hier dargestellten Fällen enthalten. Bei einem der Fälle von *Undritz* ist nach *Werthemann* die histologische Diagnose UGSNS zweifelhaft.)

Allerdings sind nach *Willis* (263) bisher keine Geschwülste außer denen der blutbildenden Organe bekannt, deren Zellen im

peripheren Blut massenhaft zirkulieren würden. Nach *Rohr* verläuft auch die Metastasierung der UGSNS stets aleukaemisch. *Albertini* und *Willi* meinen, daß Tumorzellen im Blut erscheinen können.

Es soll noch erwähnt werden, daß wegen der häufigen Metastaselokalisation im Schädel, wegen der Ähnlichkeit der unreifen Zellen des myeloischen und sympathischen Systems und des röntgenologischen Bildes von vielen Seiten besonders die Differentialdiagnose gegenüber dem Chlorom erwähnt wurde, welche gelegentlich nur autoptisch geklärt werden kann (107). Die Differentialdiagnose gegenüber einem aleukaemischen Chlorom ist noch schwieriger. Gelegentlich kann auch eine andere aleukaemische Myelose differentialdiagnostische Schwierigkeiten bieten, wenn klinisch keine Primärgeschwulst nachzuweisen ist.

Röntgenologie.

Nachdem wir die wichtigsten Charakteristika der Röntgenologie der GSNS bei der Besprechung nach dem Sitz derselben vermerkt haben, möchten wir hier nur auf gewisse allgemeine Symptome und auf solche, welche den Metastasen zuzuschreiben sind, hindeuten, da einschlägige Arbeiten reichlich zur Verfügung stehen (41, 49, 67, 104, 111, 175, 204, 208, 222, 270).

Dale berichtet, daß er in mehr als der Hälfte seiner Fälle von UGSNS eine Verkalkung der Geschwülste beobachtet hat, und es wird auch angegeben (175), daß die Verkalkung einer intraabdominellen Geschwulst in der Diagnose auf eine UGSNS wegweisend sein dürfte. Die Verkalkung der Geschwülste kommt aber auch ebenso bei thorakaler Lokalisation vor (48, 228, 269), und sie kann auch bei AGSNS bestehen (unser Fall 1, 8, 46).

Das größte röntgenologische Interesse in bezug auf die GSNS liegt aber in den Metastasen, vor allem im Skelett. *Lederer* war der erste, der 1926 die für Metastasen der UGSNS charakteristischen Stacheln und die periostale Elevation beschrieb. Ein Jahr später wird schon darauf hingedeutet (126), daß eine periostale Elevation beim Kinde zur Vermutung einer UGSNS führen dürfte. Seither schenken viele ihr Interesse dieser Frage, und die Konklusion ihrer Beobachtungen entfernt sich im wesentlichen nicht von der ersten Angabe, wenn auch natürlich die an vielen Fällen gewonnenen Erfahrungen zu gewissen Ergänzungen und hauptsächlich

differentialdiagnostischen Erwägungen geführt haben, welche aber nicht ganz eindeutig sind. So wird von mehreren Autoren angenommen, daß das röntgenologische Bild der Skelettmetastasen der UGSNS für dieselbe ganz charakteristisch sei (49, 208, 263). Andere hingegen deuten darauf hin, daß die Symptome von den Leukaemien nicht zu unterscheiden sind (41, 270). Wir erwähnten die besonders hervorgehobene Ähnlichkeit der röntgenologischen Befunde beim Chlorom und bei den UGSNS. Diese eigenartige Erscheinungsform bildet wohl eine Ausnahme der Beobachtung, daß die cranielle Komponente bei den Leukaemien nicht so ausgesprochen ist (41). Außer mit den Leukaemien wurde die Ähnlichkeit der röntgenologischen Befunde der UGSNS-Metastasen mit der *Cooley-Anaemie* (220), *Lues*, *Skorbut* (104), mit den *Niemann-Pick*-, *Hand-Schüller-Christian*-, *Gaucher*-Erkrankungen (220, 104) erwähnt. Auf die *Pagetsche* Erkrankung (270), *Ewings* Geschwülste (13, 208, 220), *Meningeome* (42) und auf das *Myelom* (1) wurde auch differentialdiagnostisch hingewiesen. Die röntgenologischen Befunde dürften die klinische Ausschlußdiagnose veranlassen. Diesen liegen die diffus feingranulierten Knochenmetastasen in den flachen und Röhrenknochen zugrunde. Bei letzteren sind sie meistens in den epiphysalen Enden der Diaphyse lokalisiert. Die Stacheln kommen häufiger am Schädel und die periostale Elevation am Röhrenknochen vor. Die periostale Verdickung ist mit der Knochendestruktion nicht adäquat, sondern größer (49).

Morphologie.

Das makroskopische Bild der GSNS ist wechselnd. Über deren Größe und Erscheinung im Röntgenbild berichteten wir schon. Das Bild des Tumors unseres Falles 1 ist in Abb. 3 wiedergegeben sowie in Abb. 4 dasjenige des anderen (Fall 3), der sich um die großen Gefäße entwickelt hatte und bei der Operation große Schwierigkeiten bot. Meistens werden die AGSNS als solide, harte Tumoren angegeben und werden nicht selten mit Fibromen verglichen. Doch wurde auch schon über verflüssigte und gallertartige Geschwülste berichtet. Die UGSNS sind eher weiche, zerfallende Tumoren, aber wie auch im histologischen Bild der GSNS verschiedene Mischformen möglich sind, so ist dies auch der Fall in bezug auf ihr makroskopisches Verhalten. Merkwürdigerweise wachsen die UGSNS trotz ihrer großen Malignität nur selten infiltrativ (un-

ser Fall 2; 23, 140, 153). Ja sie sind sogar meistens von einer Kapsel umgeben, wie die AGSNS. Ihr Gefäßreichtum ist allgemein bekannt. Hingegen werden die AGSNS als gefäßarm betrachtet, was aber — wie auch unser Fall 1 zeigt — nicht der Fall sein muß. Durch den Gefäßreichtum der ersteren ist deren oft blutiger Charakter zu erklären. Diese Blutungen ins Tumorgewebe dürften aus den vom Tumor umwachsenen und von ihm arrodieren Gefäßen und Kapillaren stammen (141). Es wurde auch auf die in den Metastasen vorkommenden haemorrhagischen Partien hingewiesen (164).

Histologie.

Das Gebiet der Histologie der Geschwülste des Nervensystems ist ein recht kompliziertes, und auch das des SNS bildet keine Ausnahme davon, wenn es auch besonders eingehend studiert worden ist. *McFarland* wies schon 1931 bei Beschreibung einer AGSNS darauf hin, daß im Zusammenhang fast jeder Mitteilung über solche Geschwülste eine ausführliche, oft mühsam lange Übersicht über deren Histologie gegeben wurde, was auch bei den UGSNS der Fall ist. Deshalb möchten wir uns nicht allzu lange auf Wiederholungen einlassen, sondern nur auf gewisse Momente hindeuten.

Die *Virchowsche* Unterscheidung der Geschwülste des Nervensystems in echte und falsche (245) wurde bei einer paravertebralen AGSNS von *Loretz* 1870 bei einem Erwachsenen bestätigt. Diese war eine aus ausgereiften Ganglienzellen bestehende Geschwulst, und da über deren Natur nicht allzu viel diskutiert werden konnte, wurde diese als ein «gangliöses Neurom» angenommen mit allen später bekannten Geschwülsten ähnlicher Natur. Nach *Loretz's* Publikation wurde durch *Busse* bekannt, daß diese Geschwulst auch bei Kindern vorkommen kann. Da diese Geschwülste nicht als sehr häufig angesprochen werden können, werden viele auch heute noch unter dem Namen Ganglioneurom, wenn auch kein besonderer Grund dafür besteht, publiziert. Die Genese dieser Geschwülste wurde von verschiedenen Autoren nicht gleich gedeutet. *Beneke* meinte 1901, gerade auf Grund dieser Geschwülste, daß es sich mit Sicherheit sagen ließe, daß eine blastomatöse Wucherung der Ganglienzellen möglich sei, welche zu solitären oder multiplen Neuomen führen könnten. *McFarland* und *Sappington* schrieben 1935, daß es unsicher sei, ob ausgereifte Gan-

glienzellen sich vermehren können. Es wurde auch die Meinung geäußert, daß AGSNS aus verlagerten Zellen der Embryonalzeit entstünden (196). Heute wird die Meinung vertreten (206, 263), daß die Ganglienzellen keine Fähigkeit besitzen, sich zu vermehren, welche Anschauung sich auch von anderen Gebieten der Neuro-pathologie bestätigen läßt. Daher müssen wir annehmen, daß die einzelnen Zellen der AGSNS Endstadien eines Entwicklungsprozesses sind, in dessen Vorstufen sie außerhalb der normalen Entwicklung gelangen, ohne daß sie nach ihrer Ausreifung sich selbst dann vermehren können. Dafür spricht auch, daß die meisten dieser Geschwülste nach einer erreichten Größe, bzw. nach ihrer primären Entwicklung, keine weitere Wachstumstendenz mehr zeigen. Wenn doch eine solche besteht, ist man auf Grund von Erfahrungen berechtigt anzunehmen, daß diese von Zellen ausgeht, die als Vorstufen der Ganglienzellen zu betrachten sind, welche noch eine Vermehrungsfähigkeit besitzen. Bei einer von *Stout* ausgeführten Betrachtung von 199 als Ganglioneurome bekannten Geschwülsten konnte dieser nachweisen, daß mehr als ein Viertel dieser Geschwülste auch andere Zellen, vereinzelt oder dicht angehäuft, aufweisen, welche für ein Wachstum verantwortlich gemacht werden können (234).

Die Histologie der AGSNS, wenn auch gewisse Detailfragen eingehend besprochen worden sind, hat unvergleichlich weniger Anlaß zur Diskussion gegeben als die der UGSNS. Die Ursache dafür dürfte zweifellos in der Tatsache zu finden sein, daß die letzten mit ihrer histologischen Vielgestaltigkeit und auch mit ihrem klinisch große Aufmerksamkeit erfordernden Wesen den Anlaß zu deren eingehenden Besprechung boten. Wie wir schon erwähnt haben, finden die UGSNS häufiger ihren Ausgangspunkt in den Nebennieren als außerhalb. Dies ist der Grund, warum ihre richtige Erkennung mit den hier lokalisierten Geschwülsten im Zusammenhang steht. Es fiel nicht schwer, die nicht in den Nebennieren lokalisierten, aus lymphocytoiden Zellen bestehende Geschwülste als retroperitoneale Sarkome zu deuten, da ein großer Raum zu deren Entstehung vorlag. Da aber in den Nebennieren sich entwickelnde Tumoren sich durch ihre besonderen Eigenschaften auszeichneten, richtete sich das Interesse von Pathologen doch auf diese, wenn sie auch ihren Zellen nach den Sarkomen ähnlich sahen. Selbst *Pepper*, der sie noch als Sarkome beschrieb, meinte, daß man es im Falle dieser Tumoren mit einer besonderen

pathologischen Einheit zu tun hätte. Verschiedene nicht richtig erkannte Eigenschaften der einzelnen Entwicklungsstadien der Zellen des SNS gaben dann Anlaß dazu, daß diese als Zellen irgendwelcher Art gedeutet werden sollten, welche von ungefähr ähnlichem Wesen damals bekannt waren. *Ribbert* und sein Schüler *Küster* und nach ihnen hauptsächlich die französische Schule (z. B. 143) waren es, die diese Auffassung vertraten, und sie bezeichneten die UGSNS wegen der Ähnlichkeit ihrer Zellen mit Gliazellen als Gliome. Lange vor dieser Zeit meinte *Virchow* in seiner Geschwulstlehre, daß Geschwülste in den Nebennieren, deren Metastasen in der Leber auftraten, Gliome wären. Die erste uns bekannte, nicht von den Nebennieren ausgehende UGSNS wurde von *Schilder* 1909 auch als Gliom bezeichnet. *Marchand* weist schon 1880 bei der Gelegenheit eines Nebennierentumors mit gleichzeitiger Hypertrophie des Sympathikus auf den innigen Zusammenhang zwischen Nebennieren und Sympathikus hin. Nach einem Jahrzehnt äußert er sich dahin, daß diese Geschwülste aus dem embryonalen Sympathikus ihren Ursprung nehmen. *Kretz*, *Wiesel* und *Masson* deuteten im ersten Jahrzehnt des Jahrhunderts diese Geschwülste auch richtig. Doch war es erst nach 1910, daß die richtige Deutung dieser von manchen auch schon früher erkannten Geschwülste allgemein angenommen wurde, als *Wright* in seiner Arbeit, ohne lange Diskussion, mit einigen Mikrophotographien — in welchen er den histologischen Bau des embryonalen SNS mit demjenigen dieser Geschwülste verglich — den Beweis dafür erbrachte, daß diese Geschwülste als aus embryonalen Zellen des SNS bestehend zu betrachten seien. *Ribbert* kam auch zur Ansicht, daß die Annahme eines Glioms im Falle dieser Tumoren aufgegeben werden muß. *Herxheimer* bewies, daß die für Glia gehaltene fibrilläre Zwischensubstanz aus Nervenfasern besteht, und *Rindscheid* zeigte, daß diese ihren Ursprung aus dem Zellplasma nehmen.

Die Grundlage zur Erkennung der UGSNS wurde durch Vergleich mit dem sich entwickelnden Sympathikus gegeben, wozu hauptsächlich Studien über den letzteren Anlaß boten (131, 185, 259). Die UGSNS boten dann wiederum zur genaueren Untersuchung des sich entwickelnden Sympathikus Gelegenheit (43, 127). *Keene* und *Hewer* führten an 70 Foeten solche Untersuchungen durch und fanden, daß mit 8 Wochen die Zellen des SNS noch klein, großkernig sind und eine dunkle Kernfärbung aufweisen, aber es sind auch schon zu dieser Zeit größere basophile Zellen mit helleren Kernen vorhanden. Diese Zellen sind auch mit 12 Wochen zu finden. Mit 16 Wochen tritt

die bekannte Rosettenbildung der Zellen auf, mit 22 Wochen sind die Nervenfasern schon deutlich sichtbar, und nach nicht langer Zeit des Protoplasma-wachstums bekommen die Zellen das charakteristische Aussehen der Ganglienzellen. Die hier beschriebenen Zellen wurden in seinen Untersuchungen von *Wiesel* als Bildungszellen des Sympathikus bzw. von *Poll* Sympathogonien, die späteren Formen als Sympathoblasten bezeichnet.

Es ist naheliegend anzunehmen, daß, wenn die tumorerzeugende Ursache eintritt, Zellen betroffen werden können, die sich in verschiedenen Entwicklungsstadien des SNS befinden. Aber auch die tumorerzeugende Ursache kann in verschiedenen Zeiten auf die einzelnen Zellen wirken. Dadurch ist schon die Möglichkeit eines Tumors von verschiedenen Zellformen gegeben. Ja, wenn wir eine multiple Tumorentstehung — worauf wir hindeuteten — annehmen, ist es sehr wohl möglich, daß diese nicht zur gleichen Zeit einsetzen muß. Infolge dieser Ursachen sich manifestierende Eigentümlichkeiten des Zellaufbaues der UGSNS gaben Anlaß zu recht häufigen Äußerungen über diesen. *Fischer* war es, der in einer Einteilung (85) den einzelnen Stadien der Zellentwicklung und deren Kombination entsprechende Tumoren bestimmte und in dieser sieben Arten der Geschwülste benannte (Ganglioneuroma simplex, Ganglioneuroma maturum, Ganglioneuroma imperfectum, Neuroblastoma gangliocellulare, wucherndes Ganglioneurom, Sympathoblastom, Sympathogoniom). Diese Einteilung wurde von *Schultz* und auch von *Gagel* modifiziert. In *Fischers* Arbeit befinden sich noch vier andere Namen im Zusammenhang mit diesen Geschwülsten. Der Name Ganglioneuroblastom wurde von *Robertson* empfohlen, um mit diesem die Wichtigkeit der Übergangsformen zwischen ausgereiften Ganglienzellen und aus den ganz unreifen Zellen des SNS bestehenden Geschwülsten herauszuheben. *Fischer* wies schon darauf hin, daß seine Einteilung nicht ein starres Schema darstellen soll, da die Trennung der einzelnen Formen sowohl praktisch schwer wie auch unzweckmäßig sei. Noch weniger soll dies der Fall sein mit der von *Pick* und *Bielschowsky* eingeführten scharfen Trennung zwischen ausgereiften und nicht ausreifenden Formen, da sie als eine künstliche zu betrachten ist. *Scott* und *Palmer* gaben auch eine Einteilung für die GSNS. Heute ist fast jeder unter den Sachverständigen der Meinung, daß die verschiedenen Stufen der Zellentwicklung in einer GSNS, bzw. in einer UGSNS, entweder in gewissen Partien der Geschwülste oder zerstreut zusammen vor-

kommen. Zur Illustration des Obigen geben wir in Abb. 6 eine Mikrophotographie unseres Falles 2 wieder. Dieser Auffassung bewußt, kann man in der Literatur Vorschläge finden, nach welchen ein Name für die Gruppe der GSNS, besonders aber für die UGSNS benützt werden soll, unabhängig davon, was für Zellen sie in der Mehrheit enthalten. So wird der Name Sympathoblastom (231), Sympathikoblastom (39), Neuroblastom (265) vorgeschlagen. Willis meint, daß wenn man über die Zusammengehörigkeit der GSNS im klaren ist, wegen praktischer Gründe Namen, wie Ganglioneuroblastom, Ganglioneurom, benützt werden können (263). Da wir der Meinung sind, daß mit der Benennung «*Geschwülste des sympathischen Nervensystems*» der Begriff dieser Geschwülste jedem am klarsten vorschwebt, machten wir von keinen der recht vielen Namen Gebrauch. Auch nicht von dem des Ganglioneuroms. Wir wiesen doch schon auf Stouts Arbeit (234) im Zusammenhang mit diesem Namen hin. Bosse und Stoffel äußern sich auch dahin, daß es unnötig wäre, sich zu binden, unter dem Namen Ganglioneurom nur allein aus Ganglienzellen bestehende Geschwülste zu nennen. Darum benennen wir die nur aus Ganglienzellen bestehenden Geschwülste als ausgereifte GSNS und alle anderen als unreife. Nur Ganglienzellen sind meistens in den in späteren Jahren angetroffenen Tumoren vorhanden, welche die Folgen eines tumorösen Prozesses sind, der frühere Stationen der Zellentwicklung betroffen hat. Im Kindesalter können sie gefunden werden, aber nur äußerst selten im Säuglingsalter.

Wiesel wies schon darauf hin, daß die vollkommene Entwicklung, die Ausreifung der unreifen Zellen des SNS zu Ganglienzellen bis in die Pubertät anhalten kann. Nach Poll können Sympathogonien bis zum 10. Lebensjahr bestehen. Capaldi machte auch, nach Untersuchungen sympathischer Ganglien von der Geburt bis zum höheren Lebensalter, bekannt, daß die Zellen des SNS eine postnatale Weiterentwicklung durchmachen; und gerade die am höchsten differenzierten faserigen Strukturen treten erst am Ende des ersten Lebensjahrzehntes auf. In Kenntnis dieser Tatsachen muß man nicht in der Genese der UGSNS von der Embryonalzeit zurückgebliebene, ausgeschaltete Zellen annehmen, da sie ja auch physiologischerweise vorhanden sind. Die Cohnheimsche Theorie der Geschwulstentstehung ist bemerkenswerterweise eben bei diesen embryonalen Geschwülsten nicht sehr brauchbar. Wenn em-

bryonale Zellen im Kindesalter so häufig vorhanden sind und die Ursache eines tumorösen Prozesses nur deren Proliferationsfähigkeit wäre, müßten wir recht häufig solche Geschwülste zu sehen bekommen, was allerdings nicht der Fall ist. Daher müssen wir die Ätiologie dieser Geschwülste anderen Ursachen zuschreiben. Wenn man schon embryonale Zellen in Zusammenhang mit der Geschwulstgenese bringen will, kann man unserer Meinung nach nur so viel sagen, daß die den Tumor erzeugende Ursache in embryonalen Zellen einen guten Boden findet, da diese schon von ihrer Natur aus eine große Proliferationsfähigkeit besitzen. Es ist allerdings fraglich, ob die tumor erzeugende Ursache diese Hilfe benötigt.

Wir möchten noch darauf hinweisen, daß in den GSNS außer den verschiedenen Stadien der Zellentwicklung oft auch atypische Zellen, reichliches Binde- und myxomatöses Gewebe, verschiedene Metaplasieherde, anzutreffen sind. So sind auch z. B. in unserem Fall 1 Knochenbildungsherde beobachtet worden (Abb. 5). Über die häufige Verkalkung dieser Geschwülste berichteten wir schon. *Pick* u. *Bielschowsky* nennen die Geschwülste, in welchen entsprechend der multipotenten Fähigkeit der Mutterzellen auch gliöses Gewebe zu finden ist, Ganglioglioneurome. Manchmal imponieren gar nicht die in engstem Sinne genommenen Nervenzellen, wenn auch Metastasen der Geschwulst bestehen, wie auch in unserem Fall 3 (Abb. 7). *Harbitz* erwähnte, daß auch in Teratomen eine Proliferation des Nervengewebes auftreten kann und dadurch diese gelegentlich als GSNS imponieren; ja er war der Meinung, daß möglicherweise manche als UGSNS gedeutete Tumoren in Wirklichkeit Teratome waren, in welchen die Proliferation des Nervengewebes dominierte.

Es ist noch zu erwähnen, daß die Metastasen nicht dieselben Zellformen aufweisen müssen wie diejenige der Primärgeschwülste. Die Bedeutung dieser Tatsache erwähnten wir bei der Knochenmarksuntersuchung. Die Metastasen sind Folgen der unreifen Zellen. Diese können sich in der Primärgeschwulst differenzieren, oder ihre Wucherung kann dort unterbleiben, was aber nicht in den Metastasen der Fall sein muß. Dadurch könnten die als *Ewings* Tumoren angenommenen Geschwülste, welche später als UGSNS diagnostiziert wurden, erklärt werden. Ebensogut können die Zellen der Metastasen eine Differenzierung erreichen, ohne daß dies auch von Zellen der Primärgeschwulst gemacht wird.

Diagnose.

Die bei der Schilderung der Geschwülste angegebenen Symptome dürften mit Recht den Pädiater zur Vermutung einer GSNS veranlassen. Wenn schon Metastasen vorliegen oder solche nur erkennbar sind, hauptsächlich im Skelett, insbesondere im Schädel, können diese die angenommene Diagnose unterstützen, oder auf Grund deren kann diese vermutet werden. Der allgemeine Zustand ist, wie wir sahen, kein besonderer Hinweis. Die Fieberkurve sollte wegen der erwähnten Symptome auch in Betracht gezogen werden. Das Blutbild ist, besonders im Anfangsstadium, welches einer Therapie wegen zu erfassen wichtig ist, nicht charakteristisch. Die Knochenmarkspunktion ist nur bei positivem Ausfall zu verwerten. Natürlich spielen weder die Metastasen noch die aus ihnen resultierenden Ergebnisse eine Rolle in der Diagnose der AGSNS, bei denen die größte Wichtigkeit, besonders im thorakalen Teil, der röntgenologischen Untersuchung und im allgemeinen der operativen Aufklärung zukommt. Bei der Verwertung des bei der Punktion oder Biopsie einer Geschwulst gewonnenen Materials ist darauf zu achten, daß sowohl bei den AGSNS wie auch bei den UGSNS die Zellen bzw. die vom prognostischen Standpunkt aus besonders wichtigen, häufig nur spärlich vorkommen, was zu einer falschen Beurteilung der Geschwülste an Hand des aus ihnen gewonnenen Materials verleiten kann. Daher ist es nicht ratsam, aus den Ergebnissen einer Untersuchung endgültige Schlüsse zu ziehen.

Fast jeder Autor ist der Meinung, daß die Diagnose einer GSNS nur durch die histologische Untersuchung derselben zu sichern ist, wenn auch die UGSNS in ihren späteren Stadien mindestens ein recht charakteristisches Bild bieten, wenn sie sich in uns wohlbekannten Formen manifestieren. Ja selbst die histologische Untersuchung weiß nicht immer Bescheid zu geben, und es wurde darauf hingewiesen, daß möglicherweise viele Sarkome als UGSNS gedeutet wurden (212). *Murray* und *Stout* gaben kürzlich ein Verfahren bekannt, mit dessen Hilfe die Zellen der UGSNS, welche noch keine Neuriten haben, Neuriten produzieren. Kleine Fragmente der Geschwulst werden in koaguliertem Plasma isoliert, um die Neuritenproduktion hervorzurufen, was schon nach 24 Stunden geschieht, wenn auch ein deutliches Bild erst nach zwei Tagen vorhanden ist.

Nach *Fanconi* kann man die UGSNS mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auch ohne histologische Untersuchung auf Grund der Metastasen und Knochenmarksuntersuchung diagnostizieren. Er hat 3 Fälle als UGSNS, ohne histologische Untersuchung verifiziert, publiziert.

Das wichtigste in der Diagnose der GSNS ist, daß man im Kindesalter stets an die Möglichkeit ihres Bestehens denkt, um die noch zu beschreibenden therapeutischen Eingriffe vornehmen zu können. Wir können uns den von amerikanischer Seite erörterten Meinungen (*Dargeon, Farber*), nach welchen man häufige Untersuchungen der Kinder vornehmen soll, um die Früherfassung der kindlichen Tumoren zu ermöglichen, und nach welchen jede im Kindesalter beobachtete Geschwulst — bis das Gegenteil bewiesen ist — als maligne zu betrachten ist, mit Recht anschließen. Darum meinen wir auch, daß die Sicherstellung der Diagnose einer GSNS bereits in früherem Stadium von größter Wichtigkeit ist, als es von den Befunden möglich wäre, die sich aus den Metastasen ergeben.

Therapie und Prognose.

Alle erkannten GSNS des Kindesalters benötigen eine Therapie. Da, wie wir erwähnten, auch nach Jahren postnatal physiologischerweise unreife Zellen des SNS vorhanden sein können, besteht zu deren Wucherung während der ganzen Dauer ihres Vorhandenseins eine Möglichkeit, wenn sich eine tumor erzeugende Ursache auswirkt. Das Bestehen einer AGSNS ist der beste Beweis dafür, daß eine solche Ursache einmal vorhanden gewesen war. Darum ist es naheliegend, daß — solange als unreife Zellen vorhanden sind — diese Noxe sich ständig weiter auswirken kann. Wenn eine AGSNS wächst, so führt nur diese Annahme zur Erklärung dieses Vorganges, wenn auch die unreifen Zellen nicht erfaßt werden. Diese Annahme scheint ferner auch durch die Tatsache bestätigt zu sein, daß bei den meisten als Ganglioneurome beschriebenen, aber sich noch vergrößernden Geschwülsten unreife Zellen des SNS beschrieben wurden. Sofern diese bei der üblichen histologischen Untersuchung nicht gefunden wurden, so bedeutet es noch nicht, daß sie überhaupt fehlen. Bei einer sich im Wachstumsstillstand befindenden Geschwulst kann allerdings die Differenzierung der unreifen Zellen zustande kommen, so daß sie nicht vorhanden sein müssen. All dies ist insofern vom klinischen Standpunkt aus von größter Wichtigkeit, als in allen GSNS des Kindesalters eine Fähigkeit zur Neuwucherung besteht. Die durch einen Zufall entdeckten AGSNS sagen uns nur, daß eine Neuwucherung bei diesen Geschwülsten nicht vorhanden sein muß, aber keineswegs, daß diese nicht vorhanden sein kann. Da wir die Potentialität des Tumors zur Neuwucherung nicht kennen, müssen alle Tumoren entfernt werden, wenn auch eine Biopsie eine AGSNS ergäbe. Allerdings bedeutet doch auch die Biopsie nicht, daß die ganze Geschwulst solcher Struktur sei wie das Punktionsmaterial. Die AGSNS oder die nur sehr spärlich unreife Zellen aufweisende GSNS weisen keine Beeinflussbarkeit durch Röntgenstrahlen auf (24, 119), deshalb kommt nur deren operative Entfernung in Frage (16, 71, 128, 132, 223, 234). Auf Grund des Gesagten ist die Meinung (53), daß die Ganglioneurome keine Therapie benötigen, nicht gerechtfertigt.

Die Frage der Therapie und Prognose der ausschließlich oder hauptsächlich aus unreifen Zellen bestehenden GSNS wurde lange gar nicht als eine einheitliche Frage behandelt, wenn auch operative Eingriffe — um die Geschwülste zu entfernen — vorgenom-

men wurden, insbesondere wenn deren Wesen, durch das Fehlen von Metastasen, nicht bekannt war. Die Letalität der Kinder mit solchen Geschwülsten wurde lange als 100% betrachtet. Vereinzelt wurde jedoch von überlebenden Fällen berichtet, und ein solcher Bericht bei 15jährigem Überleben nach der Operation (149) wird in der Literatur häufig zitiert. Vor diesem wurde auch über anderthalbjähriges Überleben nach der Operation berichtet (267). In beiden Fällen befanden sich die UGSNS in den Nebennieren. In einem vor obigem veröffentlichten anderen Fall von UGSNS bei einer Lokalisation am Knie wird 2jähriges Überleben angegeben (118). Später veröffentlichte Fälle geben über verschiedene günstige Beobachtungen Nachricht. So wird nach der histologisch festgestellten Diagnose von Überleben nach 7 Jahren (63), nach 6 Jahren (82), nach 5 Jahren (54, 55) berichtet.

An Hand der in der Zusammenstellung studierten Fälle können wir behaupten, daß diese GSNS, in welchen vereinzelt oder nur spärlich unreife Zellen und keine Metastasen vorkommen, prognostisch günstig sind und mit deren Entfernung eine Heilung eintrat (3, 28, 163, 181, 188, 222, 234, 269). Bei den UGSNS, in denen verschiedene Entwicklungsstadien der unreifen Zellen des SNS vorkommen, sind einige hoffnungsvolle Berichte vorhanden. Bei 2 Fällen ist ein Überleben von 4 bzw. von 2 Jahren nach Operation und nachfolgender Röntgenbestrahlung (106, 201), bei einem von 5 Jahren nach der Bestrahlung, da die Geschwulst sich als inoperabel erwies, allerdings mit Vorhandensein der Geschwulst, vermerkt (263). Ein anderer Fall lebt 2 Jahre nach der Operation (1 a). Ein Fall wies nach partieller Entfernung der Geschwulst und ständiger Bestrahlung während 2 Jahren einen alternierenden Zustand auf; weitere Berichte sind nicht vorhanden (6). Ein Fall kam nach 2jähriger Bestrahlung zum Exitus (179) und ein anderer lebte noch nach 6 Monaten (76). Zwei Fälle kamen nach ca. 18 Monaten nach der Operation bzw. Bestrahlung zum Exitus (48); ein anderer nach derselben Zeit, ohne irgendwelche Therapie (32).

Eine andere Art von günstigen Ereignissen sind von *Cushing* und *Wohlbach* und auch von *Ober* bekanntgegeben, nämlich, daß die UGSNS mit der Zeit sich differenzieren können. Die zuerst Genannten machten solche Beobachtungen an Hand eines Falles 10 Jahre nach der histologischen Untersuchung, welche eine UGSNS ergeben hatte. Dieser Fall wird in der Literatur wegen des Vorkommens der Differenzierung einer UGSNS häufig erwähnt und meistens als ein Unikum betrachtet. Richtig wäre, nicht die Differenzierung als

solches zu betrachten, sondern daß die tumor erzeugende Noxe verschwindet und dadurch der Tumor sich differenzieren kann. Es wäre jede einzelne AGSNS als solches zu betrachten, da sie auch zuerst UGSNS sein müßte, bei der die tumor erzeugende Noxe unterblieb und sie zur Differenzierung gelangte.

Wir möchten eine Beobachtung herausheben, nämlich, daß diejenigen UGSNS, bei denen die Geschwülste ohne nachweisbare andere Geschwulst vorlagen, oder wo die Metastasen einer Primärgeschwulst sich in der Haut oder subcutan befanden, meistens eine unvergleichbare prognostische Günstigkeit aufwiesen (63, 82, 118, 133).

Viele Fälle von UGSNS kamen nach der Operation ad exitum, die in einer prognostischen Beurteilung viel ausmachen könnten.

Die größte Erfahrung über die Behandlung der UGSNS wurde in Boston gewonnen, und diese wurde zuerst von *Farber* 1940 kurz bekanntgemacht. Er berichtete damals über 40 Fälle, von denen 25% die therapeutischen Eingriffe mit 3—8 Jahren überlebt haben. 1950 hat *Wittenborg* 143 in Boston beobachtete Fälle analysiert, und seinem Bericht können wir entnehmen, daß 50% der 45 behandelten Fälle den therapeutischen Eingriff mit 3 Jahren überlebt haben. Die besten Resultate wurden nach der vollkommenen operativen Entfernung und darauffolgenden Bestrahlung beobachtet. Doch erwähnte schon *Farber*, daß auch nach anderen Eingriffen die erwähnten Resultate zu beobachten waren. Unter diesen Eingriffen dürften verschiedene Varianten von Interesse sein, wie z. B. die Entfernung eines Biopsiematerials aus einem inoperablen Tumor, welche noch keine Metastasen hatte, ohne nachfolgende Bestrahlung oder die partielle Entfernung einer Geschwulst, welche noch keine Metastasen aufwies. Bei Fällen, wo die Geschwulst nur teilweise entfernt werden konnte, haben die Kinder die Eingriffe mit 9, 5 und 3 Jahren überlebt. *Wittenborg* erwähnt auch bei 28 unbehandelten Fällen eine Heilung von 10%. Als Folge der genannten Maßnahmen ergab sich, daß 1. die UGSNS eine spontane Blutung aufweisen und verschwinden können ohne irgendeine Therapie, außer einer vorgenommenen Biopsie; 2. eine spontane Differenzierung sich entwickeln und eine AGSNS sich bilden kann; 3. die Behandlung auch nach Vorhandensein lokaler Metastasen Erfolge zeitigen kann.

Es wurden auch Therapieversuche mit radioaktivem Phosphor (210) und Urethan (94, 255) unternommen, jedoch ohne dauernden Erfolg. Über die ähnliche Behandlung in Boston (Folsäureantagonist, radioaktive Substanzen) sind keine näheren Angaben vorhanden.

Auf die Methoden der chirurgischen Behandlung bzw. operativen Entfernung der GSNS möchten wir hier nicht eingehen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Prognose der UGSNS nicht infaust sein muß. *Die Erfolge der Therapie sind sehr hoffnungsvoll, insbesondere wenn im frühesten Stadium eingesetzt wird.* Außer dem histologischen Aufbau der UGSNS dürften wohl auch andere Ursachen den Verlauf beeinflussen, da die Erfolge der Therapie bei verschiedenen Fällen in erstaunlichem Maße wechselnd sind, wofür keine Erklärung vorliegt.

Zusammenfassung.

Nach einer allgemeinen Betrachtung der Geschwülste des sympathischen Nervensystems (GSNS) im Kindesalter wird zum Ziel der Arbeit die Besprechung der extrasuprarenal lokalisierten GSNS gesetzt. Dies geschieht an Hand von 3 in der Basler Universitäts-Kinderklinik beobachteten und in der Pathologisch-anatomischen Anstalt verifizierten solchen Fällen. 130 einschlägige Fälle aus der Literatur werden in der Besprechung ausführlich behandelt. Die extrasuprarenalen GSNS werden ihren 4 Hauptlokalisationen nach (cervikal, thorakal, abdominal und Sanduhr) besprochen. In der Beschreibung der Symptomatologie werden alle bedeutenden Befunde und Beobachtungen (allg. Symptome, Fieber, Grundumsatz, Knochenmark- und Blutuntersuchung, Röntgenologie und Morphologie) angeführt. Der Frage der Metastasierung wird besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Die Histologie der GSNS wird ebenfalls ausführlich behandelt, und alle GSNS, welche außer ausgereiften Ganglienzellen unreifere Stufen der Zellentwicklung enthalten, werden als unreife GSNS (UGSNS) bezeichnet, hingegen jene als ausgereifte GSNS (AGSNS). Es folgt noch eine Auseinandersetzung mit den diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Gesichtspunkten des Gebietes.

Summary.

Attention has been drawn to the increasing significance of neoplastic disease in childhood and some problems of it are dealt with as well. The subject of the paper is, however, but one part of this field: the growths of the sympathetic nervous system (GSNS). After some general remarks on the GSNS it deals particularly with the extra-adrenal localised growth. 3 recently in the Basel Children Hospital observed and in the Pathologic-anatomic Institute verified such cases, which are described, offer the occasion for doing so. 130 cases of similar localisation from the literature are reviewed in detail. The growth is discussed according to the 4 main localisations (cervical, thoracal, abdominal and dumb bell or hour glass). In the frame of the symptomatology all questions of importance (general symptoms, fever, basic metabolism, bone marrow and blood examinations, roentgenologic and morphologic appearance) are dealt with which is followed by a particular description of the metastases. The histology of these growths is

discussed in detail as well and all the GSNS are named as a whole as immature GSNS except those consisting but of mature ganglion cells; the later are designated as mature GSNS. The diagnostic, therapeutic and prognostic aspects of the discussed subject complete the paper.

Résumé.

Après des considérations générales sur les tumeurs du système nerveux sympathique (TSNS) dans l'enfance, la question des TSNS localisées en dehors des capsules surrénales est étudiée spécialement, à partir de 3 cas observés à la Clinique Infantile Universitaire de Bâle et vérifiés à l'Institut anatomo-pathologique. 130 mêmes cas de la littérature sont considérés en détail. Les 4 localisations principales (cervicale, thoracique, abdominale et en sablier) sont passées en revue. Les manifestations et tous les symptômes importants sont décrits (symptômes généraux, fièvre, métabolisme de base, examens de la moelle osseuse et du sang, aspects radiologiques et morphologiques). La question des métastases est étudiée attentivement, de même que l'histologie des TSNS. Ces tumeurs sont divisées en deux groupes, celles formées de cellules ganglionnaires mûres d'une part et d'autre part celles présentant en outre des cellules au stade embryonnaire. Le diagnostic, le traitement et le pronostic font l'objet de discussion.

Literatur.

1. *Albertini, A. v.*, und *H. Willi*: Ann. Paediat. 152, 129, 1938. — 1 a. *Alexander, R. C.*: Brit. J. Surg. 38, 517, 1951. — 2. *Alker, A.*: Rtgpraxis 10, 95, 1938. — 3. *Allende, G.*, *A. A. Ferraris* y *C. C. Lugones*: Prensa Méd. Arg. 31, 1377, 1944. — 4. *Allison, P. R.*, and *R. Carmichel*: Brit. J. Surg. 27, 175, 1939. — 5. *Anderson, J. S.*, and *T. Shennan*: J. Path. a. Bact. 26, 245, 1923. — 6. *André-Thomas, E. Sorrel, Sorrel-Dejerne* et *R. Hugenin*: Rev. Neurologique 76, 35, 1944. — 7. *André-Thomas, E. Sorrel, Sorrel-Dejerne* et *R. Hugenin*: Rev. Neurologique 77, 89, 1945. — 8. *Andrus, W.*: J. Thor. Surg. 6, 381, 1936. — 9. *Andrus, W.*, and *G. J. Heuer*: Surg., Gyn. a. Obst. 63, 469, 1936. — 10. *Anitschkow, N.*: Virch. Arch. 214, 137, 1913. — 11. *Antoni, N.*: In Bumke-Foersters Handbuch d. Neur., X. Bd., Springer, Berlin 1936. — 12. *Armand-Delille, P.*, *Ch. Lestocuqy* et *H. Gavois*: Bull. Soc. Ped. Paris 30, 474, 1932.
13. *Barden, R. P.*: Amer. J. Rtg. 50, 575, 1943. — 14. *Barnett, J.*: Neuroblastoma sympathicum der Nebennieren bei Erwachsenen. Diss., Zürich 1937. — *Beck, S. M.*, and *Ph. J. Moward*: Amer. J. Dis. Child. 82, 325, 1951. — 16. *Behan, J. R.*: Surg., Gyn. a. Obst. 23, 348, 1916. — 17. *Beneke, R.*: Beitr. Path. Anat. 30, 1, 1901. — 18. *Beneventi, F. A.*, and *F. P. Twinem*: J. Urol. 60, 235,

1948. — 19. *Berblinger*: Münch. Med. Wschr. 64, 916, 1917. — 20. *Beretervide, J. J., J. M. Fazio y J. B. Cardenau*: Prensa Méd. Arg. 18, 41, 1931. — 21. *Bigler, J. A., and A. Hogné*: Amer. J. Dis. Child. 43, 1552, 1932. — 22. *Bischoff, H.*: Arch. f. Kinderhkde. 93, 140, 1931. — 23. *Blacklock, J. W. S.*: J. Path. a. Bact. 39, 27, 1934. — 24. *Blades, B.*: Ann. Surg. 123, 749, 1946. — 25. *Bland-Sutton, J.*: Lancet 1918, I., 429. — 26. *Bobretzkaja, W. N., und J. I. Heinismann*: Fortschr. Rtgstr. 52, 191, 1935. — 27. *Bohrer, J. W., and E. M. Lincoln*: J. Thor. Surg. 3, 365, 1933. — 28. *Bosse, D. M., and J. A. Soffel*: Amer. J. Surg. 65, 120, 1941. — 29. *Bothman, L., and S. S. Blankenstein*: Arch. of Ophth. 27, 746, 1942. — 30. *Boyd, W.*: A Text-book of Pathology. 5. Ed., Henry Kimpton, London 1947. — 31. *Boyd, W.*: Surgical Pathology. 6. Ed., W. B. Saunders, Philadelphia a. London 1947. — 32. *Braun, H.*: Arch. f. klin. Chir. 86, 707, 1908. — 33. *Bridge, F.*: J. Mt. Sinai Hosp. 10, 426, 1943. — 34. *Brossok, G.*: Beitr. z. klin. Chir. 74, 31, 1911. — 35. *Bruck, A. W.*: Jahrb. f. Kinderhkde. 62, 84, 1905. — 36. *Brunner, A.*: Arch. f. klin. Chir. 129, 364, 1924. — 37. *Bufe, W.*: Dtsch. Z. f. Chir. 250, 571, 1938. — 38. *Busse, O.*: Virch. Arch. 151, Suppl. 66, 1898. — 39. *Butz, H.*: Virch. Arch. 306, 360, 1940. — 40. *Bülbring, E.*: Virch. Arch. 268, 300, 1928.

41. *Caffey, J.*: Pediatric X-ray Diagnosis, The Year Book Publishers, Chicago 1946. — 42. *Camp, J. D.*: J. Amer. Med. Assoc. 91, 1248, 1928. — 43. *Capaldi, B.*: Frankf. Z. Path. 35, 83, 1927. — 44. *Capon, N. B.*: J. Path. a. Bact. 31, 659, 1928. — 45. *Cappel, D. F.*: J. Path. a. Bact. 32, 43, 1929. — 46. Case Records of the Massachusetts Gen. Hosp.: case 24 422. New England J. Med. 219, 621, 1938. — 47. *Catania, V.*: Sperimentale 80, 491, 1926. — 48. *Chandler, F. A., and J. R. Norcross*: J. Amer. Med. Assoc. 114, 112, 1940. — 49. *Chont, L. K.*: Amer. J. Rtg. 46, 809, 1941. — 50. *Clark, W. C.*: Arch. of Ophth. 22, 575, 1939. — 51. *Cocchi, U.*: Schweiz. Z. allg. Path. u. Bakt. 3, 270, 1941. — 52. *Colville, H. C., and R. A. Willis*: Amer. J. Path. 9, 421, 1933. — 53. *Cooley, L. E., and F. P. McNamara*: J. Iowa State Med. Soc. 30, 117, 1940. — 54. *van Creveld, S., and R. van Dam*: Acta Paed. 34, 279, 1947. — *van Creveld, S., and R. van Dam*: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 91, 207, 1947. — 56. *Crile, G. W., and R. P. Ball*: Surg. Gyn. a. Obst. 48, 449, 1929. — 57. *Cripps, H., and H. Williamson*: Brit. Med. J. 1899, II, 10. — 57 a. *Curphey, Th. J.*: Health News 29, 11, 1952. — 58. *Cushing, H., and S. B. Wohlbach*: Amer. J. Path. 3, 203, 1927.

59. *Dale, J. H., Jr.*: J. Ped. 30, 722, 1947. — 60. *Dargeon, H. W.*: J. Ped. 15, 317, 1939. — 61. *Dargeon, H. W.*: J. Ped. 30, 720, 1947. — 61 a. *Dargeon, H. W.*: The Medical Clinics of North America, May 1947, New York Number. — 62. *Dargeon, H. W.*: J. Amer. Med. Assoc. 136, 459, 1948. — 62 a. *Dargeon, H. W.*: Postgraduate Medicine 8, 305, 1950. — 62 b. *Dargeon, H. W.*: J. Kansas Med. Soc., Cancer Suppl., 1951. — 62 c. *Dargeon, H. W.*: J. Kansas Med. Soc., Cancer Suppl., 1951. — 62 d. *Dargeon, H. W.*: Health News 29, 3, 1952. — 62 e. *Dargeon, H. W.*: The Journal-Lancet 72, 231, 1952. — 63. *Debré, R., J. Lhermitte, P. Uhry, R. Paris et Demichen*: Ann. d'Anat. Path. et Anat. Norm. Med.-Chir. 15, 1, 1938. — 64. *Debré, R., E. Lesné et P. Rohmer*: Pathologie Infantile. G. Doin, Paris 1943/44. — 65. *Dietrich, A., und H. Siegmund*: In Henke-Lubarschs Handbuch d. spez. path. Anat. u. Hist. VIII. Bd. Julius Springer, Berlin 1926. — 66. *Dobrzaniecki, W., et S. Stankiewicz*: J. de Chir. 48, 785, 1936. — 66 a. *Dorothy, A. H.*: Cancer 4, 890, 1951. — 67. *Doub, H.*: J. Amer.

Med. Assoc. 109, 1188, 1937. — 68. *Drake, R. L.*, and *A. Hellwig*: Arch. of Path. 33, 922, 1942. — 69. *Dunn, S. J.*: J. Path. a. Bact. 19, 456, 1915.

70. *Eden, K.*: Brit. J. Surg. 28, 459, 1941. — 71. *Eerland, L. D.*: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 90, 1257, 1946. — 72. *Ellis, R. W. B.*: Disease in Infancy and Childhood. Livingstone Ltd., Edinburgh 1951. — 73. *Evangelisti, T.*: Rivista Pat. nervosa e ment. 46, 581, 1935.

74. *Faerber, E. E.*: Nature 141, 1507, 1938. — 75. *Falk, F.*: Frankf. Z. Path. 40, 600, 1907. — 76. *Fanconi, G.*: Ann. Paed. 160, 319, 1943. — *Farber, S.*: Amer. J. Dis. Child. 60, 749, 1940. — 78. *Farber, S.*: In Mitchell-Nelsons Textbook of Pediatrics, 5. Ed. W. B. Saunders, Philadelphia a. London 1950. — 79. *Farmer, A. W.*, and *E. A. Linell*: Brit. J. Surg. 21, 534, 1934. — 80. *Fasanotti, A.*: La Pediatria 56, 503, 1948. — 81. *Feer, E.*: Diagnostik der Kinderkrankheiten. Julius Springer, Berlin 1931. — 82. *Fèvre, M., M. Lamy, M. et J. Baudoin*: Arch. Franç. Péd. 1, 195, 1943. — 83. *Finkelstein, H.*: Säuglingskrankheiten. Elsevier, Amsterdam. — 84. *Fischer, B.*: Frankf. Z. Path. 11, 1, 1912. — 85. *Fischer, R. F.*: Frankf. Z. Path. 28, 603, 1922. — 86. *Fischera, G.*: Tumori 3, 569, 1914. — 87. *Fleming, D. S.*, and *N. O. Pearce*: Minnesota Med. Minneapolis 32, 62, 1949. — 88. *Ford, F.*: Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence. Charles C. Thomas, Springfield, 2. Ed., 1946. — 89. *Freund, P.*: Frankf. Z. Path. 13, 266, 1913. — 90. *Frost, T.*, and *S. E. Wolpaw*: Amer. J. Cancer 26, 483, 1936.

91. *Gagel, A.*: In Bumke-Foersters Handbuch d. Neur., IX. Bd. Julius Springer, Berlin 1936. — 92. *Gaisford, W. F.*: Arch. Dis. Child. 24, 1, 1949. — 93. *Geymüller, E.*: Beitr. z. klin. Chir. 115, 712, 1917. — 94. *Glanzmann, E.*: Ann. Paed. 172, 210, 1949. — 95. *Glanzmann, E.*: Im Lehrbuch d. Kinderhkde. (E. Rominger). Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1950. — 96. *Graig*: zit. nach Boyd (31). — 97. *Griesbach, R.*: Z. f. Tuberkulose 65, 365, 1932. — 98. *Guleke, N.*: Arch. klin. Chir. 161, 710, 1930. — 99. *Gyllenswärd, C.*: Im Lehrbuch der Pädiatrie (Fanconi-Wallgren). Schwabe, Basel 1950.

100. *Hagstorm, H. T.*: Amer. J. Obst. a. Gyn. 19, 673, 1930. — 101. *Harbitz, F.*: Arch. of Int. Med. 16, 312, 1915. — 102. *Hart, F. D.*: Proc. Roy. Soc. Med. 30, 1195, 1937. — 103. *Hart, D.*, and *P. O. Ellison*: Lancet I, 1459, 1937. — 104. *Hartung, A.*, and *S. R. Rubert*: Radiology 24, 607, 1935. — 105. *Harvey, W. C.*: Lancet I, 405, 1930. — 106. *Hepler, A. B.*: J. Urol. 49, 777, 1943. — 107. *Herweg, H.*: Diss. München 1917. — 108. *Herxheimer*: Zieglers Beitr. 57, 112, 1914. — 109. *Heuer, G. J.*: Arch. Surg. 18, 935, 1929. — 110. *Hoch, A.*: Oncologia 4, 94, 1951. — 111. *Holmes, G. W.*, and *R. Dresser*: J. Amer. Med. Assoc. 91, 1246, 1928. — 112. *Hoffman, S. J.*: Amer. J. Dis. Child. 49, 135, 1935. — 113. *Hooft, C.*, und *H. Compernelle*: Mschr. f. Kinderhkde. 90, 332, 1942. — 114. *Hook, G.*: Frankf. Z. Path. 7, 135, 1911. — 115. *Hortolomei, N., G. Chipail et Ferdmann*: Ann. d'Anat. Path. et d'Anat. norm. méd.-chir. 9, 585, 1932. — 116. *Hutchison, R.*: Quart. J. Med. 1, 33, 1907.

117. *Ingraham, F. D.*: Amer. J. Surg. 39, 342, 1938. — 118. *Jacobsen, V. C.*, and *K. Hosoi*: Amer. J. Path. 6, 427, 1930. — 119. *James, A. G.*, and *G. M. Curtis*: Ann. Surg. 113, 767, 1941. — 120. *Jensen, A. P.*: Ugeskrift for Læger 106, 333, 1944. — 121. *Johan, B.*: Jahrbuch f. Kinderhkde. 97, 200, 1922. — 122. *de Josselin de Jong, R.*: Zieglers Beitr. 71, 182, 1922. — 123. *Judge, J. D., B. Olshaker, P. Kaufmann, H. Kuder, and E. Waden*: Clin. Proc. Child. Hosp.

Washington D. C. 5, 115, 1949. — 124. *Jungmichel, G.*: Z. f. Kinderhkd. 48, 571, 1929.

125. *Kato, K.*, and *H. E. Wachter*: J. Ped. 12, 449, 1938. — 126. *Katz, S.*: Amer. J. Dis. Child. 33, 394, 1927. — 127. *Keene, L.*, and *E. E. Hewer*: J. Anat. 61, 302, 1926. — 128. *Kent, E. M.*, *B. Blades*, *A. R. Valle*, and *E. A. Graham*: J. Thor. Surg. 13, 116, 1944. — 129. *Kienböck, R.*, und *H. Rosler*: Fortschr. Rtgstr., Ergbd. 42. Georg Thieme, Leipzig 1942. — 130. *Kanuß, K.*: Virch. Arch. 153, 29, 1898. — 131. *Kohn, A.*: Arch. für mikr. Anat. 70, 266, 1907. — 132. *Kornblum, K.*, and *H. H. Bradshaw*: Radiology 37, 390, 1941. — 133. *Kragenbühl, H.*, und *F. Lüthy*: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 10, Suppl., 51, 1947. — 134. *Kredel* und *Beneke*: Dtsch. Z. Chir. 67, 239, 1902. — 135. *Kretz, R.*: Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat. VIII, 473, 1902. — 136. *Kuhn, H.*: Amer. J. Ophth. 22, 642, 1939. — 137. *Küster, H.*: Virch. Arch. 180, 117, 1905.

138. *Lages Netto, N. J.*: Amer. J. Dis. Child. 67, 382, 1944. — 139. *Lanari, E. L.*, *R. Pardal y Aguirre*: Prensa Méd. Arg. 24, 2001, 1937. — 140. *Land, F. T.*: Brit. J. Surg. 23, 474, 1935. — 141. *Landau, M.*: Frankf. Z. Path. 11, 26, 1912. — 142. *Landolt, R. F.*: Helv. Paed. Acta 1, 403, 1946. — 143. *Lapointe, A.*, et *Lecène*: Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Path. 19, 69, 1907. — 144. *Larson, L. M.*: Minnesota Med. 30, 966, 1947. — 145. *Law, F. W.*: Lancet II, 1101, 1932. — 146. *Läwen*: Klin. Wschr. 10, 1380, 1931. — 147. *Lederer, M.*: J. Cancer Res. 10, 377, 1926. — 148. *Lee, W. E.*, and *J. A. Ritter*: Ann. Surg. 117, 93, 1943. — 149. *Lehmann, E. P.*: Ann. Surg. 95, 473, 1932. — 150. *Lewis, D.*, and *C. F. Geschickter*: Arch. Surg. 28, 16, 1934. — 151. *Linfelder, P. J.*: Amer. J. Ophth. 18, 938, 1935. — 152. *Lipset, A. H.*, und *E. Glanzmann*: Kinderärztl. Prax. 6, 417 u. 463, 1935. — 153. *Lombard, P.*, et *Montpelier*: Mém. Acad. de Chir. 63, 914, 1937. — 154. *Loretz, W.*: Virch. Arch. 49, 435, 1870.

155. *Macnaughton, J. H.*: Lancet I, 1678, 1912. — 156. Manuale di pediatria (F. Gino). Minerva Medica, Torino 1936. — 157. *Marchand, F.*: Virch. Arch. 81, 477, 1880. — 158. *Marchand, F.*: Beitr. z. wissenschaftl. Med., Festschr. f. R. Virchow 1, 537, 1891. — 159. *Martin, H. E.*: J. Ped. 15, 363, 1939. — 160. *Martius, K.*: Frankf. Z. Path. 12, 443, 1913. — 161. *Masson, P.*: Les Névromes ganglionnaires du grand sympathique. Thèse, Paris 1909. — 162. *McFarland, J.*: Arch. of Path. 11, 118, 1931. — 163. *McFarland, J.*, and *S. W. Sappington*: Amer. J. Path. 11, 429, 1935. — 164. *Meunir, M.*: Arch. méd. enf. 30, 569, 1927. — 165. *Miller, J. W.*: Virch. Arch. 191, 411, 1908. — 166. *Mittelbach, M.*, und *P. Székely*: Frankf. Z. Path. 47, 517, 1935. — 167. *Murray, M.*, and *A. P. Stout*: Amer. J. Path. 23, 428, 1947. — 168. *Myers, R. E.*: J. Amer. Med. Assoc. 109, 1191, 1937.

169. *News, G. H.*: Proc. Roy. Soc. Med. 30, 1195, 1937. — 170. *Nieden, H.*: Zbl. f. Chir. 56, 266, 1929.

171. *Ober, F. R.*: J. Amer. Med. Assoc. 114, 116, 1940. — 172. *Ohse, E.*: Beitr. z. klin. Chir. 50, 667, 1906. — 173. *Olesen, H.*, and *F. Sjøtoft*: Acta Ophth. 26, 67, 1948.

174. *Pack, G. T.*, and *T. J. Anglem*: J. Ped. 15, 372, 1939. — 175. *Parsons, P. B.*, and *L. Platt*: Amer. J. Rtg. 44, 175, 1940. — 176. *Paterson, P.*: Lancet II, 997, 1913. — 177. *Paterson, D.*, and *A. Moncrieff*: Diseases of Children, 1. Bd., Edward Arnold & Co., London 1947. — 178. *Paterson, P.*, and *R. Pilcher*: Brit. J. Surg. 28, 608, 1941. — 179. *Patschadji, A. R.*: Strahlenther. 70, 464, 1941. —

180. *Pepper, W.*: Amer. J. Med. Sci. 121, 287, 1901. — 181. *Peters, H.*: Frankf. Z. Path. 13, 114, 1913. — 182. *Pick, L.*: Berlin. klin. Wschr. 49, 16 u. 67, 1912. — 183. *Pick, L.*, und *M. Bielschowsky*: Z. f. d. ges. Neur. u. Psych. 6, 391, 1911. — 184. *Pilcher, F.*: Canad. Med. Ass. J. 48, 505, 1943. — 185. *Poll, H.*: In O. Hertwigs Handbuch d. vergl. u. exp. Entwicklungslehre der Wirbeltiere, 3. Bd., 1. Teil. Gustav Fischer, Jena 1904. — 186. *Porta, C.*: Rad. Med. 32, 281, 1946. — 187. *Potter, E. L.*, and *J. M. Parrish*: Amer. J. Path. 18, 141, 1942. — 188. *Prieto, E.*: Rev. Méd. Chile 75, 814, 1947. — 189. *de Quervain, F.*: Arch. f. klin. Chir. 58, 1, 1899.

190. *Rabin, C. B.*: J. Mt. Sinai Hosp. 10, 420, 1943. — 191. *Rapp, L.*: Beitr. z. klin. Chir. 87, 576, 1913. — 192. *Redlich, F.*: Wien. Med. Wschr. 76, 737, 1926. — 193. *Redman, J. L.*, *H. A. Agerty*, *O. F. Bartmaier*, and *H. R. Fischer*: Amer. J. Dis. Child. 56, 1097, 1938. — 194. *Reid, M.*: Ann. Surg. 88, 516, 1928. — 195. *Reurink, S.*: Acta Paed. 28, 78, 1939. — 196. *Reynolds, R. P.*, *O. Cantor*, and *Meyer*: Surgery 20, 571, 1946. — 197. *Ribbert, H.*: Geschwulstlehre. Friedr. Cohen, Bonn 1914. — 198. *Riggs, T. F.*, and *L. P. Good*: Arch. Surg. 19, 308, 1929. — 199. *Rinscheid, J.*: Virch. Arch. 297, 508, 1936. — 200. *Robertson, H. E.*: Virch. Arch. 220, 147, 1915. — 201. *Rocher, H. L.*: Paris Médical 103, 552, 1937. — 202. *Rohr, K.*: Das menschliche Knochenmark. 2. umgearb. Aufl. Georg Thieme, Stuttgart 1949. — 203. *Rosenblum, P.*: Amer. J. Dis. Child. 64, 567, 1942. — 204. *Rosendal, T.*: Acta Radiol. 23, 462, 1942. — 205. *Roussy, G.*, *R. Huguenin*, *M. Persot* et *R. Saracino*: Rev. Neurologique 73, 32, 1941. — 206. *Roussy, G.*, *R. Leroux* et *C. Oberling*: Précis d'anatomie pathologique. 3. Ed., Masson & Cie., Paris 1950. — 207. *Rupilius, K.*: Z. f. Kinderhkd. 55, 708, 1933. — 208. *Rypins, E. L.*: Amer. J. Rtg. 37, 325, 1937.

209. *Sames, P.*: Brit. J. Surg. 37, 467, 1950. — 210. *Schaffer, R. N.*: Amer. J. Ophth. 30, 733, 1947. — 211. *Schaffner, V. D.*, *N. S. Kentville*, *R. P. Smith*, and *H. E. Taylor*: J. Thor. Surg. 12, 47, 1942. — 212. *Scherer, H.*: Virch. Arch. 292, 479, 1934. — 213. *Schmeisser, H. C.*, and *W. A. Anderson*: J. Amer. Med. Assoc. 111, 2005, 1938. — 214. *Schilder, P.*: Frankf. Z. Path. 3, 317, 1909. — 215. *Schinz, H. R.*: Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 6, 448, 1950. — 216. *Schultz, O. T.*: In Abt's Pediatrics, 8. Bd., W. B. Saunders, Philadelphia 1926. — 217. *Scott, E.*, and *M. G. Oliver*: Amer. J. Cancer 17, 396, 1933. — 218. *Scott, E.*, and *D. Palmer*: Amer. J. Cancer 16, 903, 1932. — 219. *Seefelder, R.*: Arch. Augenhkd. 92, 7, 1922. — 220. *Selander, E.*: Acta Radiol. 24, 1, 1943. — 221. *Selby, S.*: Arch. Dis. Child. 25, 411, 1950. — 222. *Silverstone, S. M.*, and *W. Harris*: J. Mt. Sinai Hosp. 17, 1083, 1951. — 223. *Skinner, G. O.*, *A. Branch*, and *I. Allen*: Canad. Med. Ass. J. 49, 397, 1943. — 224. *Smelli, J. M.*: Practitioner 167, 11, 1951. — 225. *Smith, J.*: Lancet I, 1214, 1932. — 226. *Snelling, C. E.*, and *A. Brown*: Arch. Dis. Child. 9, 315, 1934. — 226 a. *Snyder, W. H.*, *Ch. A. Kruse*, *E. M. Greaney*, and *L. Chaffin*: Arch. of Surg. 63, 26, 1951. — 227. *Sophian, L.*: Ann. Surg. 101, 827, 1935. — 228. *Startz, S.*, and *S. Abrams*: Radiology 30, 232, 1938. — 229. *Steffen, A.*: Die malignen Geschwülste im Kindesalter. F. Enke, Stuttgart 1935. — 230. *Steiner, P.*: J. Ped. 30, 730, 1947. — 231. *Stern, R.*, and *G. H. News*: Arch. Dis. Child. 12, 267, 1937. — 232. *Stewart, M. J.*: J. Path. a. Bact. 23, 119, 1919. — 233. *Stout, A. P.*: J. Amer. Med. Assoc. 82, 1771, 1924. — 234. *Stout, A. P.*: Surg. Gyn. a. Obst. 84, 101, 1947. — 235. *Strada, F.*: Prensa Méd. Arg. 13, 1129, 1927. — 236.

Stransky, E.: *Ars Medici* 6, 398, 1951. — 237. *Sturtevant, C.*, and *T. Kelly*: *Amer. J. Dis. Child.* 33, 590, 1927. — 238. *Spien, H. J.*, *W. D. Seybold*, and *E. P. Thelen*: *Proc. Staff Meetings Mayo Clin.* 25, 715, 1950.

239. *Tho, A.*: *Nord. Med.* 40, 2211, 1948. — 240. *Thurel, M. R.*: *Rev. Neurologique* 76, 98, 1944. — 241. *Topper, A.*: *Amer. J. Dis. Child.* 74, 669, 1947. — 242. *Torres de Anda, A.*: *Boletín Méd. Hosp. Inf.* 1, 54, 1944.

243. *Undritz, E.*: *Ann. Paed.* 171, 16, 1948.

244. *Vidbeæk, A.*: *Acta Paed.* 39, 502, 1950. — 245. *Virchow, R.*: *Virch. Arch.* 13, 256, 1858. — 246. *Virchow, R.*: *Die krankhaften Geschwülste*, 2. Bd. A. Hirschwald, Berlin 1863.

247. *Wahl, H. R.*, and *D. Robinson*: *Arch. of Path.* 35, 571, 1943. — 248. *Wahlgren, F.*, und *S. Rudberg*: *Acta Paed.* 35, 292, 1939. — 249. *Walther, H. E.*: *Rad. Clin.*, 15, Suppl., 2, 1946. — 250. *Walther, H. E.*: *Ann. Paed.* 167, 297, 1946. — 251. *Walther, H. E.*: *Krebsmetastasen*. Benno Schwabe, Basel 1948. — 252. *Warthin, A. S.*: *Arch. of Int. Med.* 15, 444, 1915. — 253. *Webster, R.*: *Med. J. Austr.* 26, 193, 1939¹. — 254. *Wegelin, C.*: *Zieglers Beitr.* 46, 403, 1909. — 255. *Weicker, H.*: *Mschr. Kinderhkde.* 98, 3, 1950. — 256. *Wells, H. G.*: *Arch. of Path.* 30, 535, 1940. — 257. *Werthemann, A.*: *Persönliche Mitteilung*. — 258. *Wessely, K.*: *Arch. Augenhkde.* 85, 57, 1919. — 259. *Wiesel, J.*: *Virch. Arch.* 180, 553, 1904. — 260. *Wilke, A.*: *Jb. Kinderhkde.* 70, 209, 1909. — 261. *Williams, J. G.*: *Brit. J. Rad.* 19, 182, 1946. — 262. *Willis, R. A.*: *Amer. J. Path.* 16, 317, 1940. — 263. *Willis, R. A.*: *Pathology of Tumors*. Butterworth & Co., London 1948. — 264. *Willmoth, P.*, *I. Bertrand* et *J. Patel*: *J. de Chir.* 42, 689, 1933. — 265. *Wißler, H.*: *Arch. Kinderhkde.* 119, 161, 1940. — 266. *Wittenborg, M. H.*: *Radiology* 54, 679, 1950. — 267. *Wollstein, M.*: *Surg., Gyn. a. Obst.* 46, 774, 1928. — 268. *Wright, J. H.*: *J. Exp. Med.* 12, 556, 1910. — 269. *Wright, F. H.*, and *H. P. Beryl*: *J. Ped.* 14, 137, 1939. — *Wyatt, G. M.*, and *S. Farber*: *Amer. J. Rtg.* 46, 485, 1941.

271. *Zuppinger, A.*: *Ann. Paed.* 167, 298, 1946. — 272. *Zuppinger, A.*: *Rad. Clin.* 15, Suppl. 25, 1946.

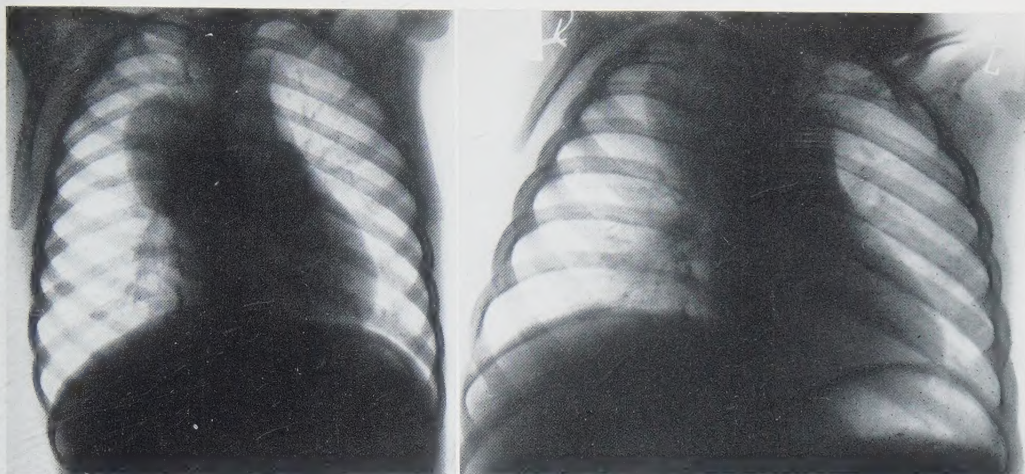


Abb. 1. Ausgereifte Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Ganglioneurom) (Fall 1).

Abb. 2. Unreife Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Ganglioneuroblastom) (Fall 2).

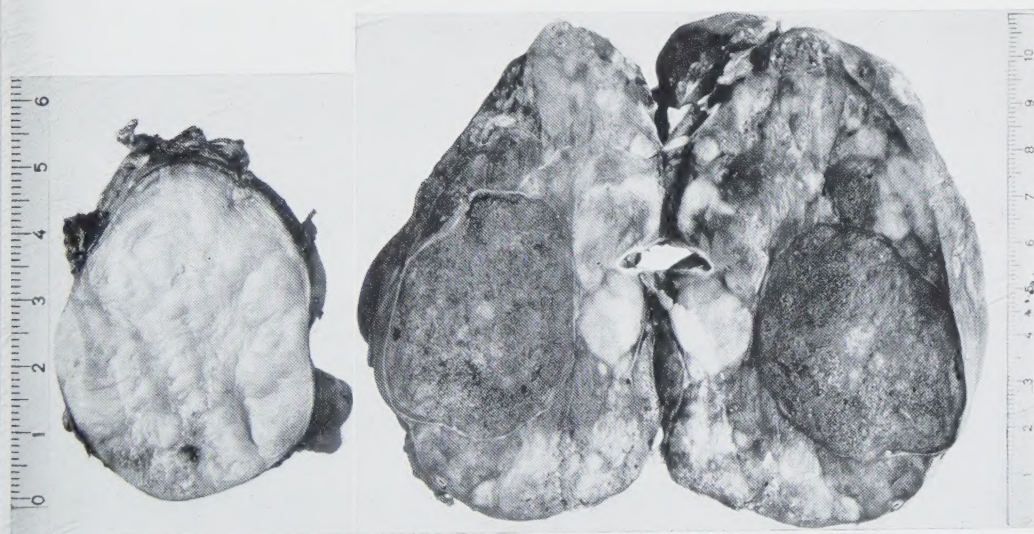


Abb. 3. Ausgereifte Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Ganglioneurom) (Fall 1).

Abb. 4. Unreife Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Sympathogoniom) (Fall 3).

Abb. 5. Ausgereifte Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Ganglioneurom) mit Knochenbildungsherden und Anaplasien der Ganglienzellen (Fall 1). (Vergr. 530 $\times$.)

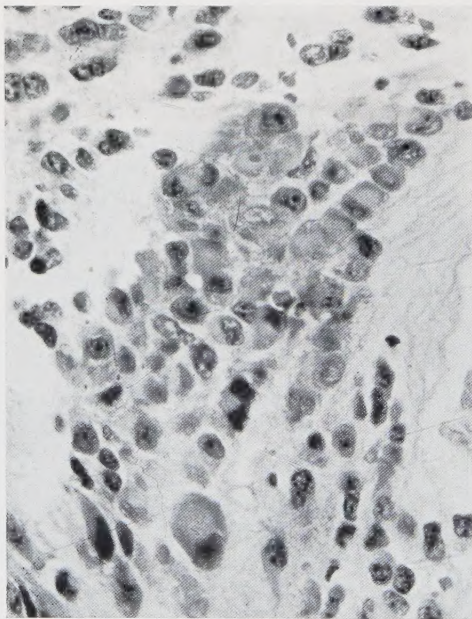
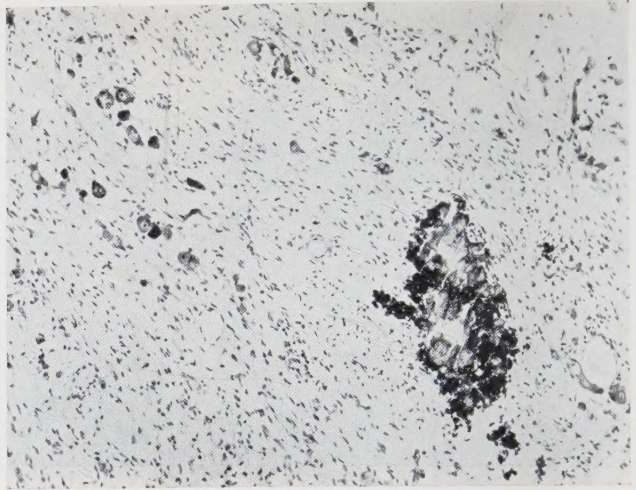


Abb. 6. Unreife Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Ganglioneuroblastom). Verschiedene Entwicklungsstadien der Zellen (Fall 2). (Vergr. 530 $\times$.)

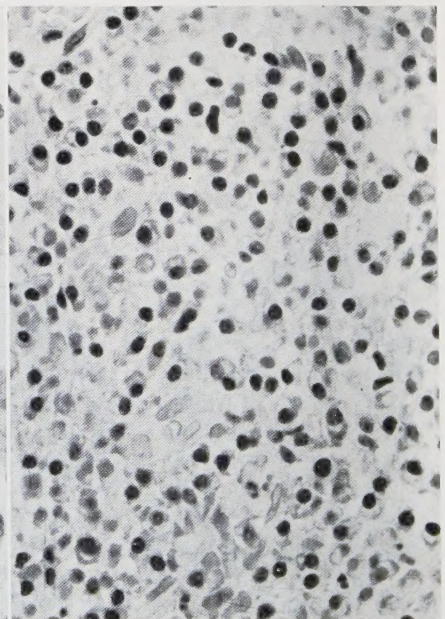


Abb. 7. Unreife Geschwulst des sympathischen Nervensystems (Sympathogoniom) mit Vorherrschen von glösen Elementen (Fall 3). (Vergr. 530 $\times$.)